



(51) Classification internationale des brevets :  
A61K 39/395 (2006.01) A61M 5/31 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2013/052096

(22) Date de dépôt international :  
12 septembre 2013 (12.09.2013)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
1258580 12 septembre 2012 (12.09.2012) FR

(71) Déposant : LABORATOIRE FRANCAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES [FR/—]; 3, avenue des Tropiques, ZA de Courtaboeuf, F-91940 Les Ulis (FR).

(72) Inventeur : ARVIS, Florence; 30, avenue Raoul Servant, F-69260 Charbonnières-les-Bains (FR).

(74) Mandataires : GROSSET-FOURNIER, Chantal et al.; GROSSET-FOURNIER & DEMACHY, 54, rue Saint-Lazare, F-75009 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

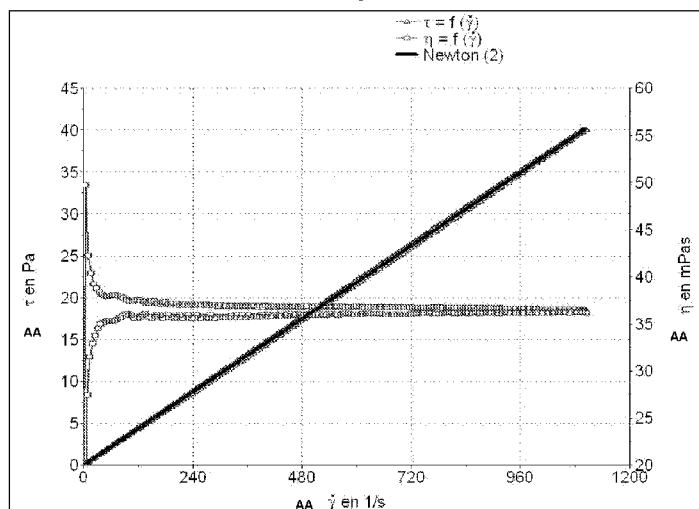
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : SYRINGE CONTAINING A COMPOSITION, ESPECIALLY A PHARMACEUTICAL COMPOSITION, COMPRISING IMMUNOGLOBINS, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND USE OF SAME

(54) Titre : SERINGUE CONTENANT UNE COMPOSITION, NOTAMMENT PHARMACEUTIQUE, COMPRENANT DES IMMUNOGLOBULINES, SON PROCÉDE DE FABRICATION ET SON UTILISATION

Figure 1



(57) Abstract : The invention relates to a syringe containing a composition, especially a pharmaceutical composition, comprising immunoglobins, to a method for the production thereof and to the use of same.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet une seringue contenant une composition, notamment pharmaceutique, comprenant des immunoglobulines, son procédé de fabrication et son utilisation.

**WO 2014/041307 A1**



---

**Publiée :**

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

**SERINGUE CONTENANT UNE COMPOSITION, NOTAMMENT PHARMACEUTIQUE, COMPRENANT DES IMMUNOGLOBULINES, SON PROCEDE DE FABRICATION ET SON UTILISATION**

5 La présente invention a pour objet une seringue contenant une composition, notamment pharmaceutique, comprenant des immunoglobulines, son procédé de fabrication et son utilisation.

De nombreuses pathologies sont actuellement traitées par des compositions d'immunoglobulines, en particulier des immunoglobulines G (IgG). On peut par exemple  
10 citer les déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps, la maladie de Kawasaki, le purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte, le purpura thrombopénique immunologique associé à l'infection par le virus VIH, les déficits immunitaires secondaires avec défaut de production d'anticorps, en particulier la leucémie lymphoïde chronique et le myélome, l'infection de l'enfant par le VIH associé à des  
15 infections bactériennes, le syndrome de Guillain-Barré, l'immunodéficience acquise ou constitutionnelle, la dermatomyosite cortico-résistante, la polyradiculonévrite chronique idiopathique, le syndrome de l'homme raide (Stiffman syndrome), l'érythroblastopénie auto-immune, les neutropénies auto-immunes, les infections sévères ou chroniques à parvovirus B19, la myasthénie aiguë, le syndrome d'anti-coagulation acquise par auto-anticorps, la  
20 polyarthrite rhumatoïde, les uvéites.

Les solutions d'immunoglobulines commercialisées, en particulier d'immunoglobulines G, sont présentées en flacon, comme notamment Hizentra<sup>®</sup> de CSL Behring, Vivaglobin<sup>®</sup> de CSL Behring ou encore Gammanorm<sup>®</sup> d'Octapharma. Cette  
25 présentation, aisée pour le stockage, a pour inconvénient de nécessiter le transfert du produit du flacon vers une seringue d'injection. La seringue est ensuite positionnée sur une pompe permettant l'administration du produit, en particulier en sous cutané. A charge pour les praticiens et patients de trouver et d'acquérir les dispositifs (seringue et pompe).

La concentration de ces solutions commerciales est faible en immunoglobulines : dans Hizentra<sup>®</sup>, la solution d'immunoglobulines est concentrée à 200g/L ou 20% ; dans  
30 Vivaglobin<sup>®</sup> et Gammanorm<sup>®</sup>, la solution d'immunoglobulines est concentrée respectivement à 160g/L (16%) et 165g/L (16,5%)

5.

Ainsi, la présente invention a pour but de fournir une seringue permettant le stockage, dans des conditions appropriées, d'immunoglobulines.

Un autre but de l'invention est de fournir une seringue permettant l'administration d'immunoglobulines.

Un autre but de l'invention est de fournir une seringue d'utilisation facile pour le malade ou le praticien, permettant notamment l'injection de compositions d'immunoglobulines à des concentrations élevées.

Un autre but de l'invention est de fournir une seringue permettant l'injection d'une composition d'immunoglobulines par voie sous-cutanée.

Un autre but de l'invention est de fournir un kit comprenant une seringue et une pompe, permettant l'administration automatisée d'une composition d'immunoglobulines.

L'invention a par conséquent pour objet l'utilisation d'une seringue permettant à la fois de stocker et d'administrer une composition, notamment pharmaceutique, comprenant des immunoglobulines.

Par stockage, on entend la conservation de ladite composition comprenant des immunoglobulines au sein de ladite seringue, ladite conservation étant telle que le produit présente une stabilité physique et/ou chimique.

Le terme « stabilité physique » se réfère à la réduction ou l'absence de formation d'agrégats insolubles ou solubles des formes dimériques, oligomériques ou polymériques des immunoglobulines, ainsi qu'à la réduction ou l'absence de toute dénaturation structurale de la molécule.

Le terme "stabilité chimique" se réfère à la réduction ou l'absence de toute modification chimique des immunoglobulines pendant le stockage, à l'état solide ou sous forme dissoute, dans des conditions accélérées. Par exemple, les phénomènes d'hydrolyse, déamination, et/ou oxydation sont évités ou retardés. L'oxydation des acides aminés contenant du soufre est limitée.

Par immunoglobulines, on entend des glycoprotéines douées d'une fonction anticorps présentes sous forme soluble dans le plasma et dans de nombreuses sécrétions et sous forme membranaire comme élément du récepteur de l'Ag à la surface des cellules B (BCR). Les immunoglobulines sont des molécules dont l'unité de base est un hétérotétramère constitué de deux chaînes lourdes d'environ 50-70 kDa chacune (dites les chaînes H pour Heavy) et de deux chaînes légères d'environ 25 kDa chacune (dites les chaînes L pour Light), liées entre elles par des ponts disulfures intra et intercaténaires.

Les immunoglobulines à usage thérapeutique sont dépourvues d'agents infectieux, d'agrégats ou d'autres substances susceptibles de donner lieu à une intolérance telles que les IgA, IgM ou les contaminants susceptibles d'entraîner un risque thrombogène.

A la connaissance des Inventeurs, il n'existe pas de seringues pré-remplies permettant le stockage dans des conditions appropriées, garantissant la stabilité dans le temps, et l'injection d'une composition comprenant des immunoglobulines, ladite composition étant notamment hautement visqueuse, la viscosité étant en particulier supérieure à 12 mPa.s, et/ou  
5 notamment hautement concentrée en immunoglobulines, la concentration en immunoglobulines étant en particulier supérieure à 200g/l, ladite injection étant notamment sous-cutanée.

L'utilisation des seringues pré-remplies selon l'invention évite aux praticiens et aux patients les étapes de transfert du produit du flacon vers une seringue d'administration, ce qui,  
10 au-delà de l'amélioration du confort d'utilisation, limite aussi les risques de blessures avec les aiguilles et garantit une meilleure stérilité du produit.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle lesdites immunoglobulines sont des immunoglobulines polyvalentes.

Par immunoglobulines polyvalentes humaines on entend des immunoglobulines  
15 polyclonales purifiées et concentrées à partir d'un pool de plasma d'individus sains dont le nombre minimal est de l'ordre du millier. Les immunoglobulines polyvalentes sont constituées d'IgG, à plus de 95% dont la distribution en sous-classes est comparable à celle du sérum normal. Par opposition aux immunoglobulines spécifiques dirigées contre un antigène particulier, elles offrent le spectre entier des activités anticorps des IgG d'un pool de donneurs  
20 sains, notamment une activité anti hépatite B.

L'invention concerne également l'utilisation d'un ensemble constitué d'une seringue et d'une composition, notamment pharmaceutique, comprenant des immunoglobulines, en particulier des immunoglobulines polyvalentes, plus particulièrement des immunoglobulines G humaines,

25 ladite seringue étant pré-remplie de ladite composition, ladite seringue permettant à la fois de stocker et d'administrer ladite composition,

ladite seringue comprenant en outre un corps de seringue comportant à chacune de ses deux extrémités une ouverture, la première ouverture portant des moyens d'obturation de façon étanche, notamment un bouchon, et/ou des moyens d'administration de ladite composition,  
30 notamment une aiguille, la deuxième ouverture étant obturée de façon étanche par des moyens d'obturation, notamment un joint de piston, susceptibles de coulisser à l'intérieur du corps du piston, notamment à l'aide d'une tige de piston, notamment liée aux dits moyens d'obturation susceptibles de coulisser,

ledit corps de seringue, lesdits moyens d'obturation et/ou d'administration, et lesdits moyens d'obturation susceptibles de coulisser délimitant un volume dans lequel ladite composition est comprise,

la viscosité de ladite composition étant, à 25°C et à la pression atmosphérique, comprise de 2 à 200 mPa.s.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle ladite seringue a une perméabilité telle que la variation de poids de la seringue comprenant ladite composition est d'au maximum 5%, comparée au poids initial de ladite seringue.

En particulier, ladite seringue a une perméabilité telle que la variation de poids de la seringue comprenant ladite composition est d'au maximum 4, 3, 2 ou 1%, comparée au poids initial de ladite seringue.

Plus particulièrement, ladite seringue a une perméabilité telle qu'après au moins 12 mois de stockage, la variation de poids de la seringue comprenant ladite composition est d'au maximum 5% comparée au poids initial de ladite seringue.

Plus particulièrement, ladite seringue a une perméabilité telle qu'après au moins 12 mois de stockage, la variation de poids de la seringue comprenant ladite composition est d'au maximum 4, 3, 2 ou 1%, comparée au poids initial de ladite seringue.

La mesure de la variation du poids de ladite seringue est effectuée conformément aux dispositions de la guideline ICH Q1A « Stability Testing of new Drug Substances and Products » pour les produits perméables. Une variation de 5% du poids par rapport au poids initial de la seringue est considéré comme significative à faible humidité relative (25°C ± 2°C/40% HR ± 5% HR ou 30°C ± 2°C/35% HR ± 5% HR).

La mesure de la variation du poids de ladite seringue permet de quantifier la perméabilité de la seringue, c'est-à-dire la perméabilité de l'ensemble comprenant le corps de seringue, les moyens d'obturation, notamment un bouchon, et les moyens d'obturation susceptibles de coulisser, notamment un joint de piston.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle le pourcentage molaire d'immunoglobulines sous forme de monomère ou de dimère est supérieur à 85%.

Le pourcentage molaire d'immunoglobulines sous forme de monomère ou de dimère peut être déterminé par toute technique connue de l'homme de l'art, en particulier par chromatographie de gel filtration (High Performance Size Exclusion Chromatographie, HPSEC)

Outre le monomère et le dimère, lesdites immunoglobulines peuvent être sous la forme de polymères ou de fragments.

L'agrégation des immunoglobulines sous forme de polymères est notamment induite par le silicone.

5        Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle ladite seringue comprend en outre un matériau facilitant le déplacement desdits moyens d'obturation susceptibles de coulisser, notamment dudit joint de piston, ledit matériau étant notamment du silicone, le taux de relargables, notamment de silicone, dans ladite composition étant inférieur aux quantités admissibles chez l'homme.

10        Les valeurs admissibles sont indiquées notamment dans les documents suivants : « guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents » (EMEA/CHMP/SWP/4446/2000), Vigilance bulletin (AFSSAPS 2003) Am jour of clinical nutrition klein et al 1991, Food standards Agency UK Expert group on vitamins and minerals 2003, ou encore Guide pratique: Constantes et Repères Médicaux; 5e édition Maloine Ed.

15        Dans le cas du silicone, les valeurs admissibles sont, pour ladite composition comprise dans ladite seringue, par exemple d'au maximum 6000 particules dont la taille est supérieure ou égale à 10µm, et/ou d'au maximum 600 particules dont la taille est supérieure ou égale à 25µm.

20        Les relargables de type particules de silicone peuvent être mesurés par exemple au moyen de méthode de quantification des particules subvisibles (particules supérieures à 2µm, supérieures à 10µm et supérieures à 25µm) qui peuvent être comptées par microscopie sous flux (MFI) sur un volume total de 2 mL ou par Light Obscuration (méthode Pharmacopée Européenne sur 25 mL).

25        Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle la concentration en immunoglobulines dans ladite composition, notamment pharmaceutique, est comprise de 100 à 300 g/L.

30        Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle la concentration en immunoglobulines dans ladite composition, notamment pharmaceutique, est comprise de 200 à 300 g/L, de préférence de 230 à 270 g/L.

      Selon un autre mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle la concentration en immunoglobulines dans ladite composition, notamment pharmaceutique, est comprise de 100 à 200 g/L

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle la viscosité de ladite composition, notamment pharmaceutique, est, à 25°C et à la pression atmosphérique, comprise de 2 à 200 mPa.s.

La viscosité est mesurée selon le mode opératoire décrit dans Burckbuchler et al. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2010**, 76, 351, en particulier dans le paragraphe 2.4.

Ainsi, la viscosité peut être mesurée selon le mode opératoire suivant :

- rhéomètre utilisé : Rhéomètre HAAKE MARS III Thermo Scientific ;
- géométrie de mesure : Géométrie cône / plan – C35/0.5° (soit un diamètre de 35 mm pour le plateau et un angle pour le cône de 0.5°) ;
- la viscosité ( $\eta$ ) est déterminée par mesure de la vitesse de cisaillement ( $\dot{\gamma}$ ) en fonction d'une contrainte imposée ( $\tau$ ) à la solution ;
- l'échantillon doit être à température ambiante, on réalise cette mesure de viscosité à +25°C (température régulée par effet pelletier).

La mesure de viscosité (en mPa.s équivalent au centipoise cP) se déroule alors de la façon suivante :

- mise en température régulée du système à +25°C ;
- après mise en place de la géométrie cône-plan, le point de contact est vérifié par l'appareil (distance « 0 » entre le cône et le plan). Cette étape permet une meilleure précision pour la distance d'entrefer ;
- on dépose 250  $\mu$ L de solution à l'aide d'une pipette + cône (délicatement homogénéisée). De l'eau est ajoutée dans un système de gouttières pour saturer l'air en humidité ; cette goutte de produit doit être déposée de façon centrée sur le plan et sans étalement. Il est important de ne pas avoir de bulle d'air ;
- on fait descendre le cône à 0.027 mm du plan (distance nommée l'« entrefer »). A ce moment la goutte de produit s'étale sur tout le plan ;
- on dépose sur l'ensemble un couvercle en plastique pour toute la durée de la mesure afin d'éviter l'évaporation ;
- une mise en température à +25°C est réalisée pendant 300sec (géométrie + produit) ;
- la mesure commence et se déroule en 3 phases :
  - **une montée en contrainte continue de 0 à 40 Pa** pendant 180 sec avec un point de mesure de la vitesse de cisaillement toutes les secondes ;

- **un plateau à 40 Pa** pendant 60 sec avec un point de mesure toutes les secondes ;
  - **une descente en contrainte continue de 40 à 0 Pa** pendant 180 sec avec un point de mesure toutes les secondes ;
- 5       • pour les immunoglobulines testées, le fluide est Newtonien, on obtient donc une droite linéaire de la contrainte (Pa) en fonction de la vitesse de cisaillement (en 1/s) ; en faisant une régression linéaire sur l'ensemble des points de mesure des trois phases on obtient la viscosité qui correspond à la pente (figure 1).
- 10       La viscosité de la composition comprenant des immunoglobulines est liée à la concentration en immunoglobulines dans ladite composition.
- Ainsi, une viscosité de 2 mPa.s correspond à une concentration en immunoglobulines d'environ 100g/L. Une viscosité de 200 mPa.s correspond à une concentration en immunoglobulines d'environ 300g/L.
- 15       Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle la viscosité de ladite composition, notamment pharmaceutique, est, à 25°C et à la pression atmosphérique, comprise de 12 à 200 mPa.s, de préférence de 20 à 80 mPa.s.
- Une viscosité de 12 mPa.s correspond à une concentration en immunoglobulines d'environ 200g/L. Une viscosité de 200 mPa.s correspond à une concentration en immunoglobulines d'environ 300g/L. Une viscosité de 20 mPa.s correspond à une concentration en immunoglobulines d'environ 230g/L. Une viscosité de 80 mPa.s correspond à une concentration en immunoglobulines d'environ 270g/L.
- 20       Selon un autre mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle la viscosité de ladite composition, notamment pharmaceutique, est, à 25°C et à la pression atmosphérique, comprise de 2 à 12 mPa.s.
- Une viscosité de 2 mPa.s correspond à une concentration en immunoglobulines d'environ 100g/L. Une viscosité de 12 mPa.s correspond à une concentration en immunoglobulines d'environ 200g/L.
- 25       Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle le volume de ladite composition, notamment pharmaceutique, stockée dans ladite seringue est compris de 1 à 50 ml, de préférence de 2 à 35 ml, plus préférentiellement de 4 à 20 ml.
- 30

Un volume de 50 ml de ladite composition comprenant des immunoglobulines peut correspondre à la dose maximale nécessaire à un patient, dans des conditions de traitement extrêmes.

5 Ledit volume de ladite composition est inférieur ou égal au volume maximal que peut contenir ladite seringue.

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle le volume de ladite composition, notamment pharmaceutique, stockée dans ladite seringue est compris de 1 à 10 ml, de préférence de 2 à 10 ml, plus préférentiellement de 4 à 10 ml.

10 Selon un autre mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle le volume de ladite composition, notamment pharmaceutique, stockée dans ladite seringue est compris de 10 à 50 ml, de préférence de 10 à 35 ml, plus préférentiellement de 10 à 20 ml.

15 Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation comprenant des moyens d'administration, notamment une aiguille, de ladite composition, notamment pharmaceutique, par voie intradermique, intramusculaire, intraveineuse et sous-cutanée, notamment sous-cutanée.

20 Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle ladite aiguille a un diamètre compris de 29 à 23 gauges, en particulier de 29 à 27 gauges.

La gauge caractérise le diamètre externe de l'aiguille, en exprimant le nombre d'aiguilles identiques pouvant entrer dans un tuyau d'un diamètre interne d'un pouce. Le tableau 1 suivant illustre la correspondance entre le diamètre d'une aiguille en gauge et le diamètre externe de ladite aiguille en mm pour quelques valeurs de gauge :

| Dimension en gauge | Diamètre extérieur en mm |
|--------------------|--------------------------|
| 29                 | 0,3                      |
| 27                 | 0,4                      |
| 25                 | 0,5                      |
| 23                 | 0,6                      |

25 **Tableau 1** : correspondance entre le diamètre d'une aiguille en gauge et le diamètre externe de ladite aiguille en mm pour quelques valeurs de gauge.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle le volume de ladite composition, notamment pharmaceutique, stockée

dans ladite seringue est compris de 1 à 50 ml, de préférence de 2 à 35 ml, plus préférentiellement de 4 à 20 ml,

ladite utilisation comprenant des moyens d'administration, notamment une aiguille, de ladite composition, notamment pharmaceutique, par voie intradermique, intramusculaire, intraveineuse et sous-cutanée, notamment sous-cutanée.

La seringue permet ainsi d'injecter une composition comprenant des immunoglobulines, notamment des grands volumes de celle-ci, par voie sous-cutanée.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle :

- le volume de ladite composition, notamment pharmaceutique, stockée dans ladite seringue est compris de 1 à 50 ml, de préférence de 2 à 35 ml, plus préférentiellement de 4 à 20 ml,

- la concentration en immunoglobulines dans ladite composition, notamment pharmaceutique, est comprise de 100 à 300 g/L, de préférence de 200 à 300 g/L, plus préférentiellement de 230 à 270 g/L,

ladite utilisation comprenant des moyens d'administration, notamment une aiguille, de ladite composition, notamment pharmaceutique, par voie intradermique, intramusculaire, intraveineuse et sous-cutanée, notamment sous-cutanée.

La seringue permet ainsi d'injecter une composition comprenant des immunoglobulines, notamment des grands volumes de celle-ci, notamment à des concentrations élevées en immunoglobulines, par voie sous-cutanée.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle lesdites immunoglobulines sont polyvalentes, lesdites immunoglobulines polyvalentes étant en particulier des immunoglobulines G humaines.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle ladite composition est sous la forme d'une solution aqueuse.

Par solution aqueuse, on entend un mélange comprenant comme solvant, en particulier comme unique solvant, de l'eau et des immunoglobulines, lesdites immunoglobulines étant solubles dans ledit solvant.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle ladite composition, notamment pharmaceutique, comprend :

- des immunoglobulines polyvalentes humaines à une concentration de 100 à 300 g/L, de préférence de 200 à 300 g/L, plus préférentiellement de 230 à 270 g/L, encore plus préférentiellement d'environ 250 g/L,

- un ou plusieurs acides aminés hydrophobes, de préférence de la glycine,
- éventuellement un tampon, de préférence du tampon acétate de sodium,
- un tensioactif non ionique, de préférence du polysorbate, plus préférentiellement du polysorbate 80, ou un poloxamer.

5

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle ladite composition, notamment pharmaceutique, comprend :

- des immunoglobulines polyvalentes humaines à une concentration de 100 à 300 g/L, de préférence de 200 à 300 g/L, plus préférentiellement de 230 à 270 g/L, encore plus préférentiellement d'environ 250 g/L,
- de la glycine,
- du tampon acétate de sodium,
- du polysorbate, de préférence du polysorbate 80, ou un poloxamer.

15

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle l'administration de ladite composition, notamment pharmaceutique, est effectuée en l'absence d'hyaluronidase.

Le stockage est tel qu'il garantit la stabilité de ladite composition comprenant des immunoglobulines. Cette stabilité peut notamment être suivie à travers les analyses suivantes :

- évaluation de l'aspect, de la couleur, du pH, de l'osmolalité ;
- évaluation de l'agrégation (par exemple mesure de la turbidité, du nombre de particules subvisibles, de diffusion dynamique) ;
- évaluation de l'évaporation (par exemple mesure des concentrations, du volume extractible, de la masse des seringues) ;
- évaluation de la fonctionnalité des immunoglobulines (par exemple mesure de la concentration en anticorps dirigés contre l'antigène de surface de l'hépatite B, de l'intégrité de la fonction Fc, de la liaison au récepteur RFcγ IIIa ou CD16a).

30

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle ledit stockage de ladite composition est tel que, à l'issue dudit stockage de ladite composition, le nombre de particules subvisibles de taille supérieure à 10 µm est inférieur ou égal à environ 3000 par ml de composition.

Par particules subvisibles, on entend des particules supérieures à 2µm, supérieures à 10µm et supérieures à 25µm qui peuvent être comptées par microscopie sous flux (MFI) sur un volume total de 2 mL ou par Light Obscuration (méthode Pharmacopée Européenne sur 25 mL). Cette analyse permet de quantifier le niveau de particules subvisibles en complément du mirage (dédié aux particules visibles, i.e. supérieures à 50µm).

L'analyse peut être effectuée sur microscope sous flux BrightWELL/DPA4100 Flow Microscope en configuration LowMag (LM) (grossissement  $\times 5$ ). Les données récoltées sont visualisées et peuvent être traitées à l'aide du logiciel MFI View.

En conditionnement de type seringue pré-remplie, les particules subvisibles peuvent être des particules exogènes issues du conditionnement lui-même, comme des gouttelettes de silicone. Les particules subvisibles peuvent aussi refléter l'état d'agrégation du produit.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle ledit stockage de ladite composition est tel que, à l'issue dudit stockage de ladite composition, le nombre de particules subvisibles de taille supérieure à 25 µm est inférieur ou égal à environ 300 par ml de composition.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle ledit stockage de ladite composition est tel que, à l'issue dudit stockage de ladite composition, la valeur de la mesure de diffusion dynamique de la lumière de la composition administrée est égale à celle de la composition avant stockage, à plus ou moins 20% près.

La mesure de diffusion dynamique de la lumière permet de mesurer les tailles (rayon hydrodynamique) des objets en solution, entre 1nm et 1µm environ. Cette technique permet de suivre les phénomènes précoces d'agrégation en solution, en déterminant les tailles des objets en suspension. Le banc de diffusion ALV/CGS COMPACT GONIOMETER SYSTEM peut être utilisé pour des mesures de diffusion de la lumière en mode dynamique (DLS = dynamic light scattering) et permet la détermination du rayon hydrodynamique RH de solutions colloïdales, principalement de protéines, correspondant à des objets diffusant inférieurs à 1µm environ. Pour piloter le banc de diffusion un ordinateur avec le logiciel ALV/CGS3 peut être connecté au boîtier ALV/LES-5004. La longueur d'onde utilisée pour l'analyse est de  $\lambda=632.80\text{nm}$ . L'angle d'analyse est fixé à 30°, 90° et 150°.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle lesdites immunoglobulines sont dirigées contre l'antigène de surface de l'hépatite B.

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle ledit stockage de ladite composition est tel que, à l'issue dudit stockage de ladite composition, la concentration en anticorps dirigés contre l'antigène de surface de l'hépatite B est égale à celle de la composition avant stockage, à plus ou moins 20% près.

Le dosage des anticorps dirigés contre l'antigène de surface de l'hépatite B est un indicateur de l'intégrité de la fonction Fab des immunoglobulines présentes et permet de suivre l'activité biologique du principe actif.

La détermination quantitative de l'activité anti-hépatite B des immunoglobulines peut être effectuée par technique immunoenzymatique ELISA. Les tests sont alors réalisés à l'aide d'une trousse ETI-AB-AUK-3 Anti-HBs EIA (marquée CE), fabriquée et commercialisée par DIASORIN. Le titrage répond au modèle du dosage en lignes parallèles décrit dans la Pharmacopée Européenne. Ce titrage est réalisé sur le gestionnaire de microplaques ETI-MAX 3000 (DIASORIN).

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle ledit stockage de ladite composition est tel que, à l'issue dudit stockage de ladite composition, la fonction Fc d'au moins 60% desdites immunoglobulines est intègre.

La fonction Fc d'une immunoglobuline est intègre lorsque ladite fonction est capable de fixer le complément.

Ladite intégrité de la fonction Fc peut être mesurée comme suit : l'antigène rubéole (Aalto) est fixé sur des globules rouges humains (issus de sang humain de groupe O) puis mis en contact avec les préparations d'Immunoglobulines à tester. Après un temps nécessaire pour former les immuns complexes, on ajoute à la préparation du complément de cobaye (Tebu-Bio Cedarlane) qui se fixera sur le complexe Globule Rouge/Antigène Rubéole/Immunoglobuline au niveau du fragment Fc de l'Immunoglobuline et provoquera la lyse des globules rouges.

On mesure sur un spectrophotomètre SUNRISE (TECAN) l'absorbance à 541 nm du mélange qui est fonction de l'hémolyse des globules rouges. L'intégrité de la fonction Fc est exprimée par le rapport de la pente de la courbe d'hémolyse de l'échantillon sur celle de la référence considérée comme le 100%.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle ledit stockage de ladite composition est tel que, à l'issue dudit stockage de ladite composition, la quantité d'immunoglobulines pouvant se lier au récepteur

RFcy IIIa ou CD16a est égale à celle de la composition avant stockage, à plus ou moins 20% près.

Une technologie utilisée peut être la Résonnance Plasmonique de Surface (SPR). L'interaction est alors étudiée en réalisant différentes injections d'immunoglobulines à différentes concentrations sur une sensorchip préparée avec du CD16a immobilisé covalement en utilisant le Kit de couplage amine (Biacore®, réf. BR-1000-50). Les conditions expérimentales sont spécifiques au Biacore T100. Les données sont interprétées grâce au logiciel Biacore T100 Evaluation version 2.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle la seringue comprend :

- un corps de seringue comportant à chacune de ses deux extrémités une ouverture, la première ouverture portant des moyens d'obturation de façon étanche, notamment un bouchon, et/ou des moyens d'administration de ladite composition, notamment une aiguille, la deuxième ouverture étant obturée de façon étanche par des moyens d'obturation, notamment un joint de piston, susceptibles de coulisser à l'intérieur du corps du piston, notamment à l'aide d'une tige de piston, notamment liée aux dits moyens d'obturation susceptibles de coulisser,
- une composition, notamment pharmaceutique, comprenant des immunoglobulines,

ledit corps de seringue, lesdits moyens d'obturation et/ou d'administration, et lesdits moyens d'obturation susceptibles de coulisser délimitant un volume dans lequel ladite composition est comprise.

Ledit volume, dans lequel ladite composition est comprise, est inférieur ou égal au volume maximal que peut contenir ladite seringue. Ce premier volume peut être modifié en faisant coulisser lesdits moyens d'obturation à l'intérieur du corps du piston, la première ouverture étant en particulier libre de moyens d'obturation.

Lorsque la première ouverture porte des moyens d'obturation étanche, notamment un bouchon et des moyens d'administration, notamment une aiguille, lesdits moyens d'obturation, dans un premier temps étanche, sont dans un deuxième temps percés lors de la mise en place desdits moyens d'administration. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de remplacer lesdits moyens d'obturation par lesdits moyens d'administration pour administrer ladite composition.

Une tige de piston peut être adaptée au dit joint de piston, pour permettre l'administration de ladite composition, ladite administration étant manuelle, ou réalisée par des moyens d'administration automatisée ne comprenant pas de tige de piston. Un exemple desdits moyens d'administration automatisée ne comprenant pas de tige de piston est la pompe de type Niki T34L (T60) « Ambulatory syringe Pump » commercialisée par CME.

Alternativement, des moyens d'administration automatisée, comprenant une tige de piston, peuvent directement permettre au dit joint de piston de coulisser en direction de la première ouverture. Un exemple desdits moyens d'administration automatisée, comprenant une tige de piston est la pompe Crono Super PID « syringe pump » commercialisée par Cane.

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle la seringue comprend :

- un corps de seringue comportant à chacune de ses deux extrémités une ouverture, la première ouverture portant des moyens d'obturation de façon étanche, notamment un bouchon, ou des moyens d'administration de ladite composition, notamment une aiguille, la deuxième ouverture étant obturée de façon étanche par des moyens d'obturation, notamment un joint de piston, susceptibles de coulisser à l'intérieur du corps du piston, notamment à l'aide d'une tige de piston, notamment liée aux dits moyens d'obturation susceptibles de coulisser,
- une composition, notamment pharmaceutique, comprenant des immunoglobulines,

ledit corps de seringue, lesdits moyens d'obturation ou d'administration, et lesdits moyens d'obturation susceptibles de coulisser délimitant un volume dans lequel ladite composition est comprise.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle ledit stockage de ladite composition est tel que, à l'issue dudit stockage de ladite composition, le taux d'éléments relargables, dans ladite composition, provenant du corps de seringue et/ou du bouchon et/ou du joint de piston est acceptable pour une composition pharmaceutique.

Par élément relargable on entend tout élément provenant du contenant primaire (corps de seringue et/ou bouchon et/ou joint de piston) ou du contenant secondaire (encre ou colle de l'étiquette, blister) et qui est transféré au cours du stockage dans la composition. Les relargables sont dépendants du matériau utilisé pour le corps de seringue et/ou le bouchon

et/ou le joint de piston, et sont également dépendants des additifs utilisés par exemple pour le revêtement du corps de seringue.

Les relargables peuvent être notamment de l'huile de silicone, du bisphénol, des métaux lourds, du bromo ou chlorobutyl, des bromides des phthalates (tel que le di-2-ethylhexyl phthalate ou DEHP), des éléments volatiles ou non volatiles.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle ledit stockage de ladite composition est tel que, à l'issue dudit stockage de ladite composition :

- le nombre de particules subvisibles de taille supérieure à 10  $\mu\text{m}$  est inférieur ou égal à environ 3000 par ml de composition, et/ou
- le nombre de particules subvisibles de taille supérieure à 25  $\mu\text{m}$  est inférieur ou égal à environ 300 par ml de composition, et/ou
- la valeur de la mesure de diffusion dynamique de la lumière de la composition administrée est égale à celle de la composition avant stockage, à plus ou moins 20% près, et/ou
- la concentration en anticorps dirigés contre l'antigène de surface de l'hépatite B est égale à celle de la composition avant stockage, à plus ou moins 20% près, et/ou
- la fonction Fc d'au moins 60% desdites immunoglobulines est intègre, et/ou
- la quantité d'immunoglobulines pouvant se lier au récepteur RFc $\gamma$  IIIa ou CD16a est égale à celle de la composition avant stockage, à plus ou moins 20% près, et/ou
- le taux d'éléments relargables, dans ladite composition, provenant du corps de seringue et/ou du bouchon et/ou du joint de piston est acceptable pour une composition pharmaceutique.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle la durée du stockage est comprise de 0 mois à 3 ans.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle ladite seringue comporte en outre des moyens d'administration automatisée de ladite composition, notamment pharmaceutique.

Lesdits moyens d'administration automatisée de ladite composition sont en particulier des pompes, plus particulièrement des pompes portables, par exemple la pompe de type Niki T34L (T60) « Ambulatory syringe Pump » ou la pompe Crono Super PID « syringe pump ».

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle lesdits moyens d'administration permettent d'administrer de façon automatisée ladite composition à un débit compris de 5 à 50 ml/h, en particulier de 20 à 40 ml/h.

5            Selon un autre mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne une utilisation dans laquelle lesdits moyens d'administration permettent d'administrer de façon automatisée ladite composition à un débit compris de 5 à 50 ml/h, en particulier de 20 à 40 ml/h, ladite seringue étant munie d'une aiguille d'un diamètre compris de 29 à 23 gauges, en particulier de 29 à 27 gauges.

10           L'invention concerne également une seringue pré-remplie d'une composition, notamment pharmaceutique, comprenant des immunoglobulines, permettant à la fois de stocker et d'administrer ladite composition.

             Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une seringue ayant une perméabilité telle que la variation de poids de la seringue comprenant ladite  
15 composition est d'au maximum 5%, comparée au poids initial de ladite seringue.

             L'invention concerne également un ensemble constitué d'une seringue et d'une composition, notamment pharmaceutique, comprenant des immunoglobulines, en particulier des immunoglobulines polyvalentes, plus particulièrement des immunoglobulines G  
humaines,

20           ladite seringue étant pré-remplie de ladite composition, ladite seringue permettant à la fois de stocker et d'administrer ladite composition,

             ladite seringue comprenant en outre un corps de seringue comportant à chacune de ses deux extrémités une ouverture, la première ouverture portant des moyens d'obturation de façon étanche, notamment un bouchon, et/ou des moyens d'administration de ladite composition,  
25           notamment une aiguille, la deuxième ouverture étant obturée de façon étanche par des moyens d'obturation, notamment un joint de piston, susceptibles de coulisser à l'intérieur du corps du piston, notamment à l'aide d'une tige de piston, notamment liée aux dits moyens d'obturation susceptibles de coulisser,

             ledit corps de seringue, lesdits moyens d'obturation et/ou d'administration, et lesdits moyens  
30 d'obturation susceptibles de coulisser délimitant un volume dans lequel ladite composition est comprise,

             la viscosité de ladite composition étant, à 25°C et à la pression atmosphérique, comprise de 2 à 200 mPa.s.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble dans lequel ladite seringue a une perméabilité telle que la variation de poids de la seringue comprenant ladite composition est d'au maximum 5%, comparée au poids initial de ladite seringue.

5 En particulier, ladite seringue a une perméabilité telle que la variation de poids de la seringue comprenant ladite composition est d'au maximum 4, 3, 2 ou 1%, comparée au poids initial de ladite seringue.

Plus particulièrement, ladite seringue a une perméabilité telle qu'après au moins 12 mois de stockage, la variation de poids de la seringue comprenant ladite composition est d'au  
10 maximum 5% comparée au poids initial de ladite seringue.

Plus particulièrement, ladite seringue a une perméabilité telle qu'après au moins 12 mois de stockage, la variation de poids de la seringue comprenant ladite composition est d'au maximum 4, 3, 2 ou 1%, comparée au poids initial de ladite seringue.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble  
15 ou une seringue dans lequel (laquelle) le pourcentage molaire d'immunoglobulines sous forme de monomère ou de dimère est supérieur à 85%.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue comprenant en outre un matériau facilitant le déplacement desdits moyens d'obturation susceptibles de coulisser, notamment dudit joint de piston, ledit matériau étant  
20 notamment du silicone, le taux de relargables, notamment de silicone, dans ladite composition étant inférieur aux quantités admissibles chez l'homme.

Dans le cas du silicone, les valeurs admissibles sont, pour ladite composition comprise dans ladite seringue, par exemple d'au maximum 6000 particules dont la taille est supérieure ou égale à 10µm, et/ou d'au maximum 600 particules dont la taille est supérieure ou égale à  
25 25µm.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) lesdites immunoglobulines sont des immunoglobulines polyvalentes.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble  
30 ou une seringue dans lequel (laquelle) la concentration en immunoglobulines dans ladite composition, notamment pharmaceutique, est comprise de 100 à 300 g/L.

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) la concentration en

immunoglobulines dans ladite composition, notamment pharmaceutique, est comprise de 200 à 300 g/L, de préférence de 230 à 270 g/L.

Selon un autre mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) la concentration en immunoglobulines dans ladite composition, notamment pharmaceutique, est comprise de 100 à 200 g/L

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) la viscosité de ladite composition, notamment pharmaceutique, est, à 25°C et à la pression atmosphérique, comprise de 2 à 200 mPa.s.

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) la viscosité de ladite composition, notamment pharmaceutique, est, à 25°C et à la pression atmosphérique, comprise de 12 à 200 mPa.s, de préférence de 20 à 80 mPa.s.

Selon un autre mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) la viscosité de ladite composition, notamment pharmaceutique, est, à 25°C et à la pression atmosphérique, comprise de 2 à 12 mPa.s.

Selon un mode de réalisation avantageux la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) le volume de ladite composition, notamment pharmaceutique, stockée dans ladite seringue est compris de 1 à 50 ml, de préférence de 2 à 35 ml, plus préférentiellement de 4 à 20 ml.

Ledit volume de ladite composition est inférieur ou égal au volume maximal que peut contenir ladite seringue.

la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) le volume de ladite composition, notamment pharmaceutique, stockée dans ladite seringue est compris de 1 à 10 ml, de préférence de 2 à 10 ml, plus préférentiellement de 4 à 10 ml.

Selon un autre mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) le volume de ladite composition, notamment pharmaceutique, stockée dans ladite seringue est compris de 10 à 50 ml, de préférence de 10 à 35 ml, plus préférentiellement de 10 à 20 ml.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue comprenant des moyens d'administration, notamment une aiguille, de ladite composition, notamment pharmaceutique, par voie intradermique, intramusculaire, intraveineuse et sous-cutanée, notamment sous-cutanée.

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) ladite aiguille a un diamètre compris de 29 à 23 gauges, en particulier de 29 à 27 gauges.

5 Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) le volume de ladite composition, notamment pharmaceutique, stockée dans ladite seringue est compris de 1 à 50 ml, de préférence de 2 à 35 ml, plus préférentiellement de 4 à 20 ml, ladite seringue comprenant des moyens d'administration, notamment une aiguille, de ladite composition, notamment pharmaceutique, par voie intradermique, intramusculaire, 10 intraveineuse et sous-cutanée, notamment sous-cutanée.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) :

- le volume de ladite composition, notamment pharmaceutique, stockée dans ladite seringue est compris de 1 à 50 ml, de préférence de 2 à 35 ml, plus 15 préférentiellement de 4 à 20 ml,

- la concentration en immunoglobulines dans ladite composition, notamment pharmaceutique, est comprise de 100 à 300 g/L, de préférence de 200 à 300 g/L, plus 20 préférentiellement de 230 à 270 g/L,

ladite seringue comprenant des moyens d'administration, notamment une aiguille, de ladite composition, notamment pharmaceutique, par voie intradermique, intramusculaire, 20 intraveineuse et sous-cutanée, notamment sous-cutanée.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) lesdites immunoglobulines sont polyvalentes, lesdites immunoglobulines polyvalentes étant en particulier des immunoglobulines G humaines.

25 Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) ladite composition est sous la forme d'une solution aqueuse.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) ladite composition, notamment pharmaceutique, 30 comprend :

- des immunoglobulines polyvalentes humaines à une concentration de 100 à 300 g/L, de préférence de 200 à 300 g/L, plus préférentiellement de 230 à 270 g/L, encore plus préférentiellement d'environ 250 g/L,
- un ou plusieurs acides aminés hydrophobes, de préférence de la glycine,

- éventuellement un tampon, de préférence du tampon acétate de sodium,
- un tensioactif non ionique, de préférence du polysorbate, plus préférentiellement du polysorbate 80, ou un poloxamer.

5            Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) ladite composition, notamment pharmaceutique, comprend :

- des immunoglobulines polyvalentes humaines à une concentration de 100 à 300 g/L, de préférence de 200 à 300 g/L, plus préférentiellement de 230 à 270 g/L, encore plus préférentiellement d'environ 250 g/L,
- de la glycine,
- du tampon acétate de sodium,
- du polysorbate, de préférence du polysorbate 80, ou un poloxamer.

15            Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) ledit stockage de ladite composition est tel que, à l'issue dudit stockage de ladite composition, le nombre de particules subvisibles de taille supérieure à 10  $\mu\text{m}$  est inférieur ou égal à environ 3000 par ml de composition.

20            Selon un autre mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) ledit stockage de ladite composition est tel que, à l'issue dudit stockage de ladite composition, le nombre de particules subvisibles de taille supérieure à 25  $\mu\text{m}$  est inférieur ou égal à environ 300 par ml de composition.

25            Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) ledit stockage de ladite composition est tel que, à l'issue dudit stockage de ladite composition, la valeur de la mesure de diffusion dynamique de la lumière de la composition administrée est égale à celle de la composition avant stockage, à plus ou moins 20% près.

30            Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) ledit stockage de ladite composition est tel que, à l'issue dudit stockage de ladite composition, la concentration en anticorps dirigés contre l'antigène de surface de l'hépatite B est égale à celle de la composition avant stockage, à plus ou moins 20% près.

              Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) ledit stockage de ladite composition est tel que, à

l'issue dudit stockage de ladite composition, la fonction Fc d'au moins 60% desdites immunoglobulines est intègre.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) ledit stockage de ladite composition est tel que, à l'issue dudit stockage de ladite composition, la quantité d'immunoglobulines pouvant se lier au récepteur RFcγ IIIa ou CD16a est égale à celle de la composition avant stockage, à plus ou moins 20% près.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne une seringue comprenant :

- un corps de seringue comportant à chacune de ses deux extrémités une ouverture, la première ouverture portant des moyens d'obturation de façon étanche, notamment un bouchon, et/ou des moyens d'administration de ladite composition, notamment une aiguille, la deuxième ouverture étant obturée de façon étanche par des moyens d'obturation, notamment un joint de piston, susceptibles de coulisser à l'intérieur du corps du piston, notamment à l'aide d'une tige de piston, notamment liée aux dits moyens d'obturation susceptibles de coulisser,
- une composition, notamment pharmaceutique, comprenant des immunoglobulines,

ledit corps de seringue, lesdits moyens d'obturation et/ou d'administration, et lesdits moyens d'obturation susceptibles de coulisser délimitant un volume dans lequel ladite composition est comprise.

Ledit volume, dans lequel ladite composition est comprise, est inférieur ou égal au volume maximal que peut contenir ladite seringue. Ce premier volume peut être modifié en faisant coulisser lesdits moyens d'obturation à l'intérieur du corps du piston, la première ouverture étant en particulier libre de moyens d'obturation.

Lorsque la première ouverture porte des moyens d'obturation étanche, notamment un bouchon et des moyens d'administration, notamment une aiguille, lesdits moyens d'obturation, dans un premier temps étanche, sont dans un deuxième temps percés lors de la mise en place desdits moyens d'administration. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de remplacer lesdits moyens d'obturation par lesdits moyens d'administration pour administrer ladite composition.

Une tige de piston peut être adaptée au dit joint de piston, pour permettre l'administration de ladite composition, ladite administration étant manuelle, ou réalisée par

des moyens d'administration automatisée ne comprenant pas de tige de piston. Un exemple desdits moyens d'administration automatisée ne comprenant pas de tige de piston est la pompe de type Niki T34L (T60) « Ambulatory syringe Pump ».

Alternativement, des moyens d'administration automatisée, comprenant une tige de piston, peuvent directement permettre au dit joint de piston de coulisser en direction de la première ouverture. Un exemple desdits moyens d'administration automatisée, comprenant une tige de piston est la pompe Crono Super PID « syringe pump ».

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue comprenant :

- 10 - un corps de seringue comportant à chacune de ses deux extrémités une ouverture, la première ouverture portant des moyens d'obturation de façon étanche, notamment un bouchon, ou des moyens d'administration de ladite composition, notamment une aiguille, la deuxième ouverture étant obturée de façon étanche par des moyens d'obturation, notamment un joint de piston, susceptibles de coulisser à l'intérieur du corps du piston, notamment à l'aide d'une tige de piston, notamment liée aux dits moyens d'obturation susceptibles de coulisser,
- 15 - une composition, notamment pharmaceutique, comprenant des immunoglobulines,

20 ledit corps de seringue, lesdits moyens d'obturation ou d'administration, et lesdits moyens d'obturation susceptibles de coulisser délimitant un volume dans lequel ladite composition est comprise.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) ladite première ouverture est obturée par un bouchon.

25 Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) ladite première ouverture est équipée d'une aiguille, notamment une aiguille destinée à une administration sous-cutanée.

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) dans laquelle ladite aiguille a un diamètre compris de 29 à 23 gauges, en particulier de 29 à 27 gauges.

30 Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) ledit corps de seringue est constitué de, ou comprend, un matériau à bas taux de relargables.

Par « bas taux de relargables », on désigne un taux de relargables, dans ladite composition, étant inférieur aux quantités admissibles chez l'homme.

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) ledit corps de seringue est  
5 constitué de, ou comprend, un matériau à bas taux de relargables choisi parmi le verre, en particulier le verre de type 1 et le verre de type 1+, des copolymères de cyclo-oléfine, des polymères de cyclo-oléfine, et le polypropylène.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) ledit bouchon est constitué de, ou comprend, un  
10 matériau à bas taux de relargables.

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) ledit bouchon est constitué de, ou comprend, un matériau à bas taux de relargables choisi parmi les élastomères chlorobutyle, bromobutyle, et bromobutyle-polyisoprène.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) ledit joint de piston est constitué de, ou comprend, un  
15 matériau à bas taux de relargables.

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) ledit joint de piston est constitué  
20 de, ou comprend, un matériau à bas taux de relargables choisi parmi les élastomères chlorobutyle, bromobutyle, et styrène-butadiène.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) ledit stockage de ladite composition est tel que, à l'issue dudit stockage de ladite composition, le taux d'éléments relargables, dans ladite  
25 composition, provenant du corps de seringue et/ou du bouchon et/ou du joint de piston est acceptable pour une composition pharmaceutique.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) ledit stockage de ladite composition est tel que, à l'issue dudit stockage de ladite composition :

- le nombre de particules subvisibles de taille supérieure à 10  $\mu\text{m}$  est inférieur ou égal à environ 3000 par ml de composition, et/ou
- le nombre de particules subvisibles de taille supérieure à 25  $\mu\text{m}$  est inférieur ou égal à environ 300 par ml de composition, et/ou

- la valeur de la mesure de diffusion dynamique de la lumière de la composition administrée est égale à celle de la composition avant stockage, à plus ou moins 20% près, et/ou

- la concentration en anticorps dirigés contre l'antigène de surface de l'hépatite B est égale à celle de la composition avant stockage, à plus ou moins 20% près, et/ou

- la fonction Fc d'au moins 60% desdites immunoglobulines est intègre, et/ou

- la quantité d'immunoglobulines pouvant se lier au récepteur RFcγ IIIa ou CD16a est égale à celle de la composition avant stockage, à plus ou moins 20% près, et/ou

- le taux d'éléments relargables, dans ladite composition, provenant du corps de seringue et/ou du bouchon et/ou du joint de piston est acceptable pour un produit pharmaceutique.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) :

- ledit corps de seringue est constitué de, ou comprend un polymère cyclo-oléfine,

- ledit bouchon est constitué de, ou comprend un élastomère chlorobutyle,

- ledit joint de piston est constitué de, ou comprend, un élastomère chlorobutyle.

Selon un autre mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) :

- ledit corps de seringue est constitué de, ou comprend un polymère cyclo-oléfine ,

- ledit bouchon est constitué de, ou comprend un polymère cyclo-oléfine,

- ledit joint de piston est constitué de, ou comprend un élastomère styrène-butadiène.

Selon encore un autre mode de réalisation avantageux la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) :

- ledit corps de seringue est constitué de, ou comprend du verre,

- ledit bouchon est constitué de, ou comprend un élastomère bromobutyle-polyisoprène,
- ledit joint de piston est constitué de, ou comprend, un élastomère chlorobutyle.

5

Selon encore un autre mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un ensemble ou une seringue dans lequel (laquelle) :

- ledit corps de seringue est constitué de, ou comprend un copolymère cyclo-oléfine,
- ledit bouchon est constitué de, ou comprend un élastomère bromobutyle,
- ledit joint de piston est constitué de, ou comprend, un élastomère chlorobutyle.

10

L'invention concerne également un kit comprenant une seringue pré-remplie telle que décrite précédemment et un emballage hermétique contenant ladite seringue, ledit emballage étant notamment en aluminium.

15

L'invention concerne également un kit comprenant un ensemble tel que décrit précédemment et un emballage hermétique contenant ladite seringue, ledit emballage étant notamment en aluminium.

20

L'invention concerne également un kit comprenant une seringue pré-remplie telle que décrite précédemment, permettant à la fois de stocker et d'administrer une composition, notamment pharmaceutique, comprenant des immunoglobulines, notamment des immunoglobulines polyvalentes, et des moyens d'administration automatisée de ladite composition, notamment pharmaceutique.

25

L'invention concerne également un kit comprenant un ensemble constitué d'une seringue et d'une composition, et des moyens d'administration automatisée de ladite composition, notamment pharmaceutique.

Lesdits moyens d'administration automatisée de ladite composition sont en particulier des pompes, plus particulièrement des pompes portables, par exemple la pompe de type Niki T34L (T60) « Ambulatory syringe Pump » ou la pompe Crono Super PID « syringe pump ».

30

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un kit dans lequel lesdits moyens d'administration permettent d'administrer de façon automatisée ladite composition à un débit compris de 5 à 50 ml/h, en particulier de 20 à 40 ml/h.

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, la présente invention concerne un kit dans lequel lesdits moyens d'administration permettent d'administrer de façon automatisée ladite composition à un débit compris de 5 à 50 ml/h, en particulier de 20 à 40 ml/h, ladite seringue étant munie d'une aiguille d'un diamètre compris de 29 à 23 gauges, en particulier de 29 à 27 gauges.

L'invention concerne également un procédé de préparation d'une seringue pré-remplie telle que décrite précédemment, comprenant :

- une composition, notamment pharmaceutique, comprenant des immunoglobulines,

- un corps de seringue comportant à chacune de ses deux extrémités une ouverture, la première ouverture étant obturée de façon étanche par des moyens d'obturation, notamment un bouchon, la deuxième ouverture étant obturée de façon étanche par des moyens d'obturation, notamment un joint de piston, susceptibles de coulisser à l'intérieur du corps du piston, notamment à l'aide d'une tige de piston liée aux dits moyens d'obturation,

ledit corps de seringue, lesdits moyens d'obturation, et lesdits moyens d'obturation susceptibles de coulisser délimitant un volume dans lequel ladite composition est comprise,

ledit procédé comprenant les étapes suivantes :

- a) remplissage d'un corps de seringue comportant à chacune de ses deux extrémités une ouverture, la première ouverture étant obturée de façon étanche par des moyens d'obturation, notamment un bouchon, à l'aide d'une composition, notamment pharmaceutique, comprenant des immunoglobulines, ledit remplissage étant effectué par la deuxième ouverture, pour obtenir un corps de seringue comprenant ladite composition ;

- b) obturation, de façon étanche, de la deuxième ouverture du corps de seringue obtenu à l'étape a) par des moyens d'obturation, notamment un joint de piston, susceptibles de coulisser à l'intérieur du corps du piston, pour obtenir ladite seringue pré-remplie.

L'invention concerne également un procédé de préparation d'une seringue pré-remplie telle que décrite précédemment, comprenant :

- une composition, notamment pharmaceutique, comprenant des immunoglobulines,

- un corps de seringue comportant à chacune de ses deux extrémités une ouverture, la première ouverture étant obturée de façon étanche par des moyens d'obturation, notamment un bouchon, la deuxième ouverture étant obturée de façon étanche par des moyens d'obturation, notamment un joint de piston, susceptibles de coulisser à l'intérieur du corps du piston, notamment à l'aide d'une tige de piston liée aux dits moyens d'obturation,

5        10        ledit corps de seringue, lesdits moyens d'obturation, et lesdits moyens d'obturation susceptibles de coulisser délimitant un volume dans lequel ladite composition est comprise,

      ledit procédé comprenant les étapes suivantes :

15        a) remplissage d'un corps de seringue comportant à chacune de ses deux extrémités une ouverture, la deuxième ouverture étant obturée de façon étanche par des moyens d'obturation, notamment un joint de piston, susceptibles de coulisser à l'intérieur du corps du piston, à l'aide d'une composition, notamment pharmaceutique, comprenant des immunoglobulines, ledit remplissage étant effectué par la première ouverture, pour obtenir un corps de seringue comprenant ladite composition ;

20        b) obturation, de façon étanche, de la première ouverture du corps de seringue obtenu à l'étape a) par des moyens d'obturation, notamment un bouchon, pour obtenir ladite seringue pré-remplie.

25        L'invention concerne également un procédé de préparation d'un ensemble tel que décrit précédemment, comprenant :

- une composition, notamment pharmaceutique, comprenant des immunoglobulines,

- un corps de seringue comportant à chacune de ses deux extrémités une ouverture, la première ouverture étant obturée de façon étanche par des moyens d'obturation, notamment un bouchon, la deuxième ouverture étant obturée de façon étanche par des moyens d'obturation, notamment un joint de piston, susceptibles de coulisser à l'intérieur du corps du piston, notamment à l'aide d'une tige de piston liée aux dits moyens d'obturation,

ledit corps de seringue, lesdits moyens d'obturation, et lesdits moyens d'obturation susceptibles de coulisser délimitant un volume dans lequel ladite composition est comprise,

ledit procédé comprenant les étapes suivantes :

5                   c) remplissage d'un corps de seringue comportant à chacune de ses deux extrémités une ouverture, la première ouverture étant obturée de façon étanche par des moyens d'obturation, notamment un bouchon, à l'aide d'une composition, notamment pharmaceutique, comprenant des immunoglobulines, ledit remplissage étant effectué par la deuxième ouverture, pour obtenir un corps de seringue comprenant ladite  
10 composition ;

                  d) obturation, de façon étanche, de la deuxième ouverture du corps de seringue obtenu à l'étape a) par des moyens d'obturation, notamment un joint de piston, susceptibles de coulisser à l'intérieur du corps du piston, pour obtenir ladite seringue pré-remplie.

15

L'invention concerne également un procédé de préparation d'un ensemble tel que décrit précédemment, comprenant :

                  - une composition, notamment pharmaceutique, comprenant des immunoglobulines,  
20                   - un corps de seringue comportant à chacune de ses deux extrémités une ouverture, la première ouverture étant obturée de façon étanche par des moyens d'obturation, notamment un bouchon, la deuxième ouverture étant obturée de façon étanche par des moyens d'obturation, notamment un joint de piston, susceptibles de coulisser à l'intérieur du corps du piston, notamment à l'aide d'une tige de piston liée  
25 aux dits moyens d'obturation,

ledit corps de seringue, lesdits moyens d'obturation, et lesdits moyens d'obturation susceptibles de coulisser délimitant un volume dans lequel ladite composition est comprise,

30   ledit procédé comprenant les étapes suivantes :

                  c) remplissage d'un corps de seringue comportant à chacune de ses deux extrémités une ouverture, la deuxième ouverture étant obturée de façon étanche par des moyens d'obturation, notamment un joint de piston, susceptibles de coulisser à l'intérieur du corps du piston, à l'aide d'une composition, notamment pharmaceutique,

comprenant des immunoglobulines, ledit remplissage étant effectué par la première ouverture, pour obtenir un corps de seringue comprenant ladite composition ;

obturation, de façon étanche, de la première ouverture du corps de seringue obtenu à l'étape a) par des moyens d'obturation, notamment un bouchon,

5 pour obtenir ladite seringue pré-remplie.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un procédé dans lequel ledit volume comprenant ladite composition est substantiellement dépourvu de gaz.

10 Selon un autre mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne un procédé dans lequel ledit volume comprenant ladite composition comprend en outre un gaz inerte, notamment l'azote.

## DESCRIPTION DES FIGURES

15

La figure 1 présente un exemple de courbe obtenue pour la détermination de la viscosité d'une solution d'immunoglobulines à 249 g/L.

La figure 2 représente une seringue pré-remplissable, destinée à être remplie par une composition d'immunoglobulines, pour former une seringue pré-remplie comprenant  
20 ladite composition d'immunoglobulines.

Cette seringue pré-remplissable comporte un corps de seringue (1), un bouchon (2), un joint de piston (3) et éventuellement une tige de piston (4).

Les exemples 1 à 5 qui suivent illustrent l'invention.

25

## EXEMPLES

### Exemple 1 : Seringue pré-remplie C1

Une seringue dont les caractéristiques sont consignées dans le tableau 2 est remplie à 4 ml  
30 par une solution d'immunoglobulines dont la formulation est la suivante :

- IGNG 251 g/L ;
- Tampon acétate : 40 mM ;
- Glycine : 187 mM ;
- Polysorbate 80 : 200 ppm.

Le pH de cette solution est de 4,8.

La viscosité mesurée à 25°C et à pression atmosphérique de cette solution est 43,25 mPa.s.

| Composants        | Dénomination                     | Référence Fabricant | Matériaux/formulation          |
|-------------------|----------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| Corps de seringue | Seringue 10 mL<br>Crystal Zenith | Barrel 10LL-3       | Plastique : Daikyo<br>Resin CZ |
| Bouchon           | LL Nozzle Cap NF                 | LL Nozzle Cap NF    | Chlorobutyle D21-6-1           |
| Joint de piston   | WPS/Daikyo D21-6-1               | 10mL Piston FR2-N1  | Chlorobutyle D21-6-1           |
| Tige de piston    | Plunger 10 PP                    | Plunger 10          | polypropylène                  |

**Tableau 2 : composition de la seringue permettant d'obtenir après remplissage la seringue pré-remplie C1.**

### Exemple 2 : Seringue pré-remplie C2

Une seringue dont les caractéristiques sont consignées dans le tableau 3 est remplie à 4 ml par une solution d'immunoglobulines dont la formulation est la suivante :

- IGNG 251 g/L ;
- Tampon acétate : 40 mM ;
- Glycine : 187 mM ;
- Polysorbate 80 : 200 ppm.

Le pH de cette solution est de 4,8.

La viscosité mesurée à 25°C et à pression atmosphérique de cette solution est 43,25 mPa.s.

| Composants        | Dénomination                                         | Référence Fabricant                  | Matériaux/formulation                         |
|-------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Corps de seringue | BD STERIFILL™<br>10ML CCP with Tip<br>Cap            | 47233001                             | Plastique : résine<br>Crystal Clear Polymer   |
| Bouchon           | NA, fourni avec<br>corps de seringue                 | NA, fourni avec<br>corps de seringue | résine CCP +<br>élastomère<br>thermoplastique |
| Joint de piston   | BD STERIFILL™<br>NSCF10ML<br>SG020J02BLACK<br>SI1000 | 47236919                             | Styrene-Butadien<br>Rubber (SBR)              |
| Tige de piston    | 10401PR PPYL<br>Natural                              | 47103508                             | polypropylène                                 |

**Tableau 3 : composition de la seringue permettant d'obtenir après remplissage la seringue pré-remplie C2.**

**Exemple 3 : Seringue pré-remplie C3**

- 5 Une seringue dont les caractéristiques sont consignées dans le tableau 4 est remplie à 4 ml par une solution d'immunoglobulines dont la formulation est la suivante :
- IGNG 251 g/L ;
  - Tampon acétate : 40 mM ;
  - Glycine : 187 mM ;
  - 10 - Polysorbate 80 : 200 ppm.

Le pH de cette solution est de 4,8.

La viscosité mesurée à 25°C et à pression atmosphérique de cette solution est 43,25 mPa.s.

| Composants        | Dénomination                | Référence Fabricant                 | Matériaux/formulation                 |
|-------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Corps de seringue | BD Hypak™<br>SCF10ML LL3    | 47179819                            | Verre                                 |
| Bouchon           | PRTC7025/65GR               | NA fourni avec corps<br>de seringue | Isoprène synthétique +<br>Bromobutyle |
| Joint de piston   | Piston 10mL Stelmi<br>C3720 | 6901GCC3720                         | Chlorobutyle 6901GC                   |
| Tige de piston    | 10401PR PPYL<br>Natural     | 47103508                            | polypropylène                         |

15 **Tableau 4 : composition de la seringue permettant d'obtenir après remplissage la seringue pré-remplie C3.**

**Exemple 4 : Seringue pré-remplie C4**

- 20 Une seringue dont les caractéristiques sont consignées dans le tableau 5 est remplie à 4 ml par une solution d'immunoglobulines dont la formulation est la suivante :
- IGNG 251 g/L ;
  - Tampon acétate : 40 mM ;
  - Glycine : 187 mM ;
  - Polysorbate 80 : 200 ppm.

Le pH de cette solution est de 4,8.

La viscosité mesurée à 25°C et à pression atmosphérique de cette solution est 43,25 mPa.s.

| Composants        | Dénomination                                | Référence Fabricant                  | Matériaux/formulation                                      |
|-------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Corps de seringue | SCHOTT TopPac®<br>10mL cut finger<br>flange | 3154A                                | Plastique : TOPAS®,<br>advanced cyclic olefin<br>copolymer |
| Bouchon           | Helvoet FM257/2                             | NA, fourni avec<br>corps de seringue | Bromobutyl FM257/2<br>dark grey                            |
| Joint de piston   | Piston 10mL Stelmi<br>C3720                 | 6901GCC3720                          | Chlorobutyl 6901GC                                         |
| Tige de piston    | SCHOTT TopPac®<br>plunger rod 10mL          | NA, fourni avec<br>corps de seringue | polypropylène                                              |

**Tableau 5 : composition de la seringue permettant d'obtenir après remplissage la seringue pré-remplie C4.**

### Exemple 5 : Stabilité des seringues pré-remplies

#### Exemple 5.1 : Mise en stabilité

Les conditions de stockage des seringues C1-C4 sont indiquées dans le tableau 6.

| Conditionnement        | Conditions de stockage                                                                                                                   |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Seringue C3            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5°C ± 3°C,</li> <li>• 25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH</li> <li>• 40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH</li> </ul> |
| Seringues C1, C2 et C4 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5°C ± 3°C,</li> <li>• 25°C ± 2°C/40% RH ± 5% RH</li> <li>• 40°C ± 2°C/≤25% RH</li> </ul>        |

**Tableau 6: conditions de stockage relatives aux seringues C1-C4**

#### Exemple 5.2 : Analyses réalisées pour l'étude de stabilité

En plus de l'évaluation de l'aspect de la solution, des mesures de la turbidité à 350 nm, de la densité optique à 280 nm, du pH, de l'osmolalité, de l'ADCC (pour antibody-dependant cell-mediated cytotoxicity, cytotoxicité à médiation cellulaire), de la DTM (distribution de taille

moléculaire), de la concentration en polysorbate 80, du volume extractible, de la masse et de la contamination microbienne, les analyses suivantes ont été réalisées :

- particules non visibles inférieures à 50µm: les particules subvisibles, supérieures à 10µm et supérieures à 25µm ont été comptées par microscopie sous flux (MFI) sur un volume total de

5 2 mL ;

par particules subvisibles, on entend des particules inférieures à 50µm mais supérieures à 2µm, supérieures à 10µm et supérieures à 25µm qui sont comptées par microscopie sous flux (MFI) sur un volume total de 2 mL. Cette analyse permet de quantifier le niveau de particules subvisibles en complément du mirage ;

10 l'analyse est effectuée sur microscope sous flux BrightWELL/DPA4100 Flow Microscope en configuration LowMag (HM) (grossissement  $\times 5$ ). Les données récoltées sont visualisées et peuvent être traitées à l'aide du logiciel MFI View ;

- la mesure de diffusion dynamique de la lumière (DLS), permettant de mesurer les tailles  
15 (rayon hydrodynamique) des objets en solution, entre 1nm et 1µm environ ;

le banc de diffusion ALV/CGS COMPACT GONIOMETER SYSTEM est utilisé pour des mesures de diffusion de la lumière en mode dynamique (DLS = dynamic light scattering) et permet la détermination du rayon hydrodynamique RH de solutions colloïdales, principalement de protéines, correspondant à des objets diffusant inférieurs à 1µm environ ;

20 pour piloter le banc de diffusion un ordinateur avec le logiciel ALV/CGS3 est connecté au boîtier ALV/LES-5004. La longueur d'onde utilisée pour l'analyse est de  $\lambda=632.80\text{nm}$  ;

- dosage des anticorps dirigés contre l'antigène de surface de l'hépatite B (anti-Hbs) :

la détermination quantitative de l'activité anti-hépatite B des immunoglobulines est effectuée  
25 par technique immunoenzymatique ELISA ; les tests sont réalisés à l'aide d'une trousse ETI-AB-AUK-3 Anti-HBs EIA (marquée CE), fabriquée et commercialisée par DIASORIN ; le titrage répond au modèle du dosage en lignes parallèles décrit dans la Pharmacopée Européenne ; ce titrage est réalisé sur le gestionnaire de microplaques ETI-MAX 3000 (DIASORIN) ;

30

- mesure de l'intégrité de la fonction Fc : cette analyse permet de suivre l'intégrité de la fonction Fc des Immunoglobulines, c'est-à-dire leur capacité à fixer le complément ;

l'antigène rubéole (Aalto) est fixé sur des globules rouges humains (issus de sang humain de groupe O) puis mis en contact avec les préparations d'Immunoglobulines à tester ; après un

temps nécessaire pour former les immuns complexes, on ajoute à la préparation du complément de cobaye (Tebu-Bio Cedarlane) qui se fixera sur le complexe Globule Rouge/Antigène Rubéole/Immunoglobuline au niveau du fragment Fc de l'Immunoglobuline et provoquera la lyse des globules rouges ;

- 5 on mesure sur un spectrophotomètre SUNRISE (TECAN) l'absorbance à 541 nm du mélange qui est fonction de l'hémolyse des globules rouges. L'intégrité de la fonction Fc est exprimée par le rapport de la pente de la courbe d'hémolyse de l'échantillon sur celle de la référence considérée comme le 100% ;
- 10 - Binding CD16 : cette analyse permet de suivre l'intégrité de la protéine par suivi de l'interaction avec le récepteur RFcγ IIIa ou CD16a ;
- la technologie utilisée est la Résonnance Plasmonique de Surface (SPR). L'interaction est étudiée en réalisant différentes injections d'immunoglobulines à différentes concentrations sur une sensorchip préparée avec du CD16a immobilisé covalamment en utilisant le Kit de
- 15 couplage amine (Biacore®, réf. BR-1000-50) ; les conditions expérimentales sont spécifiques au Biacore T100. Les données sont interprétées grâce au logiciel Biacore T100 Evaluation version 2 ;
- mesure du taux d'éléments relargables.

### 20 Exemple 5.3 : Stabilité à un mois

La stabilité des seringues stockées à 25°C et à 40°C a été évaluée au bout d'un mois.

Les valeurs obtenues pour les seringues stockées à 25°C et à 40°C ont été les suivantes :

- aspect de la solution : limpide, légèrement jaune, sans particules ;
- particules subvisibles : particules >10µm : < 3000/ml ; particules >25µm : < 300/ml ;
- 25 -DLS : valeur à T0 +/- 20% ;
- Turbidité à 350 nm : 0,350 +/- 10% ;
- DO 280 nm : 251g/L
- pH : 4,8 ;
- osmolalité : valeur à T0 +/- 20% ;
- 30 - Interaction CD16 : valeur à T0 +/- 20% ;
- DTM : monomère+dimère > ou égal à 85%; polymère :3-4%; fragment : 1,5 %; la distribution de taille moléculaire est effectuée par chromatographie de gel filtration (High Performance Size Exclusion Chromatographie = HPSEC) sur Colonne prépackée de

chromatographie type superose 12, 10/300 GL TRICORN de chez GE Healthcare, en utilisant par exemple un tampon phosphate ajusté à pH 6,7 ; elle consiste en une séparation des protéines de masse moléculaire comprise entre  $10^3$  et  $3.10^5$  Daltons sur un gel superose ;

- Anti HBs: valeur à T0 +/- 20% ;

5 -masse : valeur à T0 +/- 5%.

Les valeurs mesurées sur les seringues C1-C4 stockées un mois à 25 et 40°C ont été similaires à celles observées pour une solution d'immunoglobuline de même composition, stockée dans les mêmes conditions de température (respectivement 25 et 40°C) et d'hygrométrie que la  
10 seringue C3, dans un flacon en verre (flacon à col fileté (filetage GL45) sans capuchon SCHOTT DURAN, de capacité 500 ml, de référence VWR 215-1536, bouché par un capuchon fileté (filetage GL45) en polyester rouge (PBT) avec joint d'étanchéité revêtu de PTFE, de référence VWR 201-0004).

### 15 Exemple 5.3 : Stabilité à 1, 3, 6 et 12 mois

La stabilité des seringues stockées à 5°C a été évaluée à 3, 6 et 12 mois.

La stabilité des seringues stockées à 25°C a été évaluée à 1, 3, 6 et 12 mois.

La stabilité des seringues stockées à 40°C a été évaluée à 1, 3 et 6 mois.

20

Les résultats relatifs aux seringues C1-4 sont consignés dans les tableaux ci-après :

|                           | STABILITE 5°C                                   |  | Échéance (mois)          |  | T0             | T3M            | T6M            | T12M           |
|---------------------------|-------------------------------------------------|--|--------------------------|--|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                           | Valeurs attendues                               |  |                          |  |                |                |                |                |
| Aspect solution           | sans particule (FO)                             |  | Sans particule           |  | Sans particule | Sans particule | Sans particule | Sans particule |
|                           | nombre de particules totales /mL                |  |                          |  | 1516           | 2250           | 1378           | 1957           |
| MFI                       | nombre de particules ≥10µm /mL (max 6000p/vial) |  |                          |  | 153            | 218            | 203            | 235            |
|                           | nombre de particules ≥25µm /mL (max 600p/vial)  |  |                          |  | 12             | 26             | 28             | 60             |
|                           | nombre de gouttes silicone ≥10µm /mL            |  |                          |  | 0              | 0              | 0              | 0              |
|                           | nombre de gouttes silicone ≥25µm /mL            |  |                          |  | 0              | 0              | 0              | 0              |
| DLS (% de monomère)       | à 30° en %                                      |  | Pas d'évolution/T0 (20%) |  | 90,6           | 82,6           | 84,6           | 82,2           |
|                           | à 90° en %                                      |  | Pas d'évolution/T0 (20%) |  | 100,0          | 98,6           | 94,2           | 96,6           |
|                           | à 150° en %                                     |  | Pas d'évolution/T0 (20%) |  | 95,2           | 97,8           | 94,5           | 97,5           |
|                           | Id à 30°                                        |  | Pas d'évolution/T0 (20%) |  | 68,55          | 71,06          | 70,60          | 65,54          |
|                           | Id à 90°                                        |  | Pas d'évolution/T0 (20%) |  | 30,47          | 32,11          | 32,63          | 29,96          |
| Concentration             | DO 280nm                                        |  | 225-275g/L               |  | 244,4          | 241,0          | 245,8          | 241,4          |
| Binding CD16              | Pas d'évolution/T0 (20%)                        |  |                          |  | 111,0          | 122            | 117            | 117            |
| DTM                       | % de monomère                                   |  | mono + dimères ≥ 85%     |  | 90,2           | 90,5           | 89,5           | 89,6           |
|                           | % de dimère                                     |  |                          |  | 8,5            | 8,4            | 9,3            | 9,4            |
|                           | % de polymère                                   |  | ≤ 10%                    |  | < 0,4          | < 0,4          | 0,4            | 0,4            |
|                           | % de fragment                                   |  | ≤ 3%                     |  | 1,1            | < 1,0          | < 1,0          | < 1,0          |
| Fonction Fc               | ≥ 60%                                           |  |                          |  | 120            | 99             | 104            |                |
| Contamination microbienne | ≤ 10 UFC/100 ml                                 |  | 0UFC/8mL                 |  |                |                |                |                |

Tableau 7 : stabilité de la seringue C1 à 5°C.

| Aspect solution           | STABILITE 25°C                                  | Échéance (mois) | T0             | T1M            | T3M            | T6M            | T12M           |
|---------------------------|-------------------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                           | Valeurs attendues                               |                 |                |                |                |                |                |
| MFI                       | sans particule (FO)                             |                 | Sans particule | Sans particule | Sans particule | Sans particule | Sans particule |
|                           | nombre de particules totales /mL                |                 | 1516           | 2030           | 740            | 2063           | 9505           |
|                           | nombre de particules ≥10µm /mL (max 6000p/vial) |                 | 153            | 196            | 192            | 196            | 394            |
|                           | nombre de particules ≥25µm /mL (max 600p/vial)  |                 | 12             | 28             | 30             | 21             | 32             |
|                           | nombre de gouttes silicone ≥10µm /mL            |                 | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              |
| DLS (% de monomère)       | nombre de gouttes silicone ≥25µm /mL            |                 | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              |
|                           | à 30° en %                                      |                 | 90,6           | 89,1           | 87,8           | 81,6           | 80,8           |
|                           | à 90° en %                                      |                 | 100,0          | 94,7           | 96,2           | 89,2           | 83,3           |
|                           | à 150° en %                                     |                 | 95,2           | 93,0           | 95,4           | 93,6           | 86,5           |
|                           | Id à 30°                                        |                 | 68,55          | 66,85          | 78,59          | 78,31          | 76,87          |
| Concentration             | Id à 90°                                        |                 | 30,47          | 30,14          | 33,43          | 34,30          | 32,37          |
|                           | DO 280nm                                        |                 | 244,4          | 244,0          | 241,2          | 245,0          | 243,7          |
| Binding CD16              | 225-275g/L                                      |                 | 111,0          | 108            | 110            | 98             | 100            |
|                           | Pas d'évolution/T0 (20%)                        |                 | 90,2           | 91,1           | 90,6           | 88,8           | 88,0           |
|                           | % de monomère                                   |                 | 8,5            | 7,5            | 8,0            | 9,4            | 9,7            |
|                           | % de dimère                                     |                 | < 0,4          | <0,4           | < 0,4          | 0,4            | 0,7            |
|                           | % de polymère                                   |                 | 1,1            | 1,1            | 1,1            | 1,3            | 1,6            |
| Fonction Fc               | % de fragment                                   |                 | 120            |                | 92             | 100            |                |
|                           | ≥ 60%                                           |                 |                |                |                |                |                |
| Contamination microbienne | ≤ 10 UFC/100 ml                                 |                 | 0UFC/8mL       |                |                |                |                |
|                           |                                                 |                 |                |                |                |                |                |

Tableau 8 : stabilité de la seringue C1 à 25°C

| Aspect solution           | STABILITE 40°C                                  |  | Échéance (mois)          |  | T0             | T1M            | T3M            | T6M            |
|---------------------------|-------------------------------------------------|--|--------------------------|--|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                           | Valeurs attendues                               |  |                          |  |                |                |                |                |
| MFI                       | sans particule (FO)                             |  |                          |  | Sans particule | Sans particule | Sans particule | Sans particule |
|                           | nombre de particules totales /mL                |  |                          |  | 1516           | 2763           | 941            | 2578           |
|                           | nombre de particules ≥10µm /mL (max 6000p/vial) |  |                          |  | 153            | 227            | 209            | 188            |
|                           | nombre de particules ≥25µm /mL (max 600p/vial)  |  |                          |  | 12             | 38             | 26             | 20             |
|                           | nombre de gouttes silicone ≥10µm /mL            |  |                          |  | 0              | 0              | 0              | 0              |
| DLS (% de monomère)       | nombre de gouttes silicone ≥25µm /mL            |  |                          |  | 0              | 0              | 0              | 0              |
|                           | à 30° en %                                      |  | Pas d'évolution/T0 (20%) |  | 90,6           | 90,4           | NA             | 8,5            |
|                           | à 90° en %                                      |  | Pas d'évolution/T0 (20%) |  | 100,0          | 63,7           | 29,9           | 12,7           |
|                           | à 150° en %                                     |  | Pas d'évolution/T0 (20%) |  | 95,2           | 64,4           | 27,6           | 12,2           |
|                           | Id à 30°                                        |  | Pas d'évolution/T0 (20%) |  | 68,55          | 99,53          | 236,58         | 518,69         |
| Concentration             | Id à 90°                                        |  | Pas d'évolution/T0 (20%) |  | 30,47          | 45,35          | 110,90         | 253,60         |
|                           | DO 280nm                                        |  | 225-275g/L               |  | 244,4          | 242,6          | 242,7          | 252,9          |
| Binding CD16              | Pas d'évolution/T0 (20%)                        |  |                          |  | 111,0          | 107            | 77             | 51             |
|                           | % de monomère                                   |  | mono + dimères ≥ 85%     |  | 90,2           | 88,3           | 79,3           | 68,2           |
| DTM                       | % de dimère                                     |  |                          |  | 8,5            | 6,4            | 6,4            | 6,5            |
|                           | % de polymère                                   |  | ≤ 10%                    |  | < 0,4          | 3,8            | 12,0           | 21,8           |
|                           | % de fragment                                   |  | ≤ 3%                     |  | 1,1            | 1,5            | 2,4            | 3,5            |
| Fonction Fc               |                                                 |  | ≥ 60%                    |  | 120            |                | 108            | 95             |
| Contamination microbienne |                                                 |  | ≤ 10 UFC/100 ml          |  | 0UFC/8mL       |                |                | 0UFC/8mL       |

Tableau 9 : stabilité de la seringue C1 à 40°C.

| Aspect solution           | STABILITE 5°C                                   | Échéance (mois)          | T0             | T3M            | T6M            | T12M           |
|---------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                           | Valeurs attendues                               |                          |                |                |                |                |
| MFI                       | sans particule (FO)                             |                          | Sans particule | Sans particule | Sans particule | Sans particule |
|                           | nombre de particules totales /mL                |                          | 5627           | 737            | 2495           | 27241          |
|                           | nombre de particules ≥10µm /mL (max 6000p/vial) |                          | 179            | 93             | 91             | 2202           |
|                           | nombre de particules ≥25µm /mL (max 600p/vial)  |                          | 26             | 9              | 10             | 122            |
|                           | nombre de gouttes silicone ≥10µm /mL            |                          | 265            | 209            | 183            | 362            |
| DLS (% de monomère)       | nombre de gouttes silicone ≥25µm /mL            |                          | 7              | 11             | 53             | 26             |
|                           | à 30° en %                                      | Pas d'évolution/T0 (20%) | 92,0           | 90,0           | 87,1           | 87,9           |
|                           | à 90° en %                                      | Pas d'évolution/T0 (20%) | 98,1           | 97,5           | 96,0           | 100,0          |
|                           | à 150° en %                                     | Pas d'évolution/T0 (20%) | 97,8           | 97,7           | 100,0          | 83,6           |
|                           | Id à 30°                                        | Pas d'évolution/T0 (20%) | 64,57          | 71,45          | 72,60          | 63,25          |
|                           | Id à 90°                                        | Pas d'évolution/T0 (20%) | 29,11          | 32,69          | 34,10          | 29,83          |
| Concentration             | DO 280nm                                        | 225-275g/L               | 243,3          | 240,3          | 242,9          | 241,6          |
| Binding CD16              | Pas d'évolution/T0 (20%)                        |                          | 112,0          | 115            | 112            | 118            |
| DTM                       | % de monomère                                   | mono + dimères ≥ 85%     | 90,6           | 89,5           | 89,1           | 90,0           |
|                           | % de dimère                                     |                          | 8,1            | 9,3            | 9,4            | 8,8            |
|                           | % de polymère                                   | ≤ 10%                    | < 0,4          | < 0,4          | < 0,4          | 0,4            |
|                           | % de fragment                                   | ≤ 3%                     | 1,1            | < 1,0          | 1,1            | < 1,0          |
| Fonction Fc               | ≥ 60%                                           |                          | 103            | 115            | 101            |                |
| Contamination microbienne | ≤ 10 UFC/100 ml                                 |                          | 1UCF/8mL       |                |                |                |

Tableau 10 : stabilité de la seringue C2 à 5°C.

| Aspect solution           | STABILITE 25°C                                  | Échéance (mois)          | T0             | T1M            | T3M            | T6M            | T12M           |
|---------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                           | Valeurs attendues                               |                          |                |                |                |                |                |
| MFI                       | sans particule (FO)                             |                          | Sans particule | Sans particule | Sans particule | Sans particule | Sans particule |
|                           | nombre de particules totales /mL                |                          | 5627           | 6515           | 1808           | 3178           | 11949          |
|                           | nombre de particules ≥10µm /mL (max 6000p/vial) |                          | 179            | 186            | 181            | 82             | 262            |
|                           | nombre de particules ≥25µm /mL (max 600p/vial)  |                          | 26             | 26             | 25             | 6              | 24             |
|                           | nombre de gouttes silicone ≥10µm /mL            |                          | 265            | 244            | 537            | 17             | 403            |
| DLS (% de monomère)       | nombre de gouttes silicone ≥25µm /mL            |                          | 7              | 18             | 49             | 2              | 18             |
|                           | à 30° en %                                      | Pas d'évolution/T0 (20%) | 92,0           | 95,6           | 92,6           | 86,0           | 86,0           |
|                           | à 90° en %                                      | Pas d'évolution/T0 (20%) | 98,1           | 95,9           | 98,9           | 93,5           | 90,5           |
|                           | à 150° en %                                     | Pas d'évolution/T0 (20%) | 97,8           | 89,6           | 95,9           | 98,7           | 86,7           |
|                           | Id à 30°                                        | Pas d'évolution/T0 (20%) | 64,57          | 66,79          | 75,69          | 75,19          | 70,65          |
| Concentration             | Id à 90°                                        | Pas d'évolution/T0 (20%) | 29,11          | 30,54          | 33,20          | 35,02          | 32,20          |
| Binding CD16              | DO 280nm                                        | 225-275g/L               | 243,3          | 242,6          | 240,4          | 244,9          | 243,5          |
|                           | Pas d'évolution/T0 (20%)                        |                          | 112,0          | 105            | 113            | 105            | 101            |
| DTM                       | % de monomère                                   | mono + dimères ≥ 85%     | 90,6           | 90,8           | 89,9           | 88,5           | 87,8           |
|                           | % de dimère                                     |                          | 8,1            | 7,8            | 8,6            | 9,8            | 9,9            |
|                           | % de polymère                                   | ≤ 10%                    | < 0,4          | < 0,4          | 0,5            | 0,8            |                |
|                           | % de fragment                                   | ≤ 3%                     | 1,1            | 1,1            | 1,1            | 1,3            | 1,5            |
| Fonction Fc               | ≥ 60%                                           |                          | 103            |                | 105            | 109            |                |
| Contamination microbienne | ≤ 10 UFC/100 ml                                 |                          | 1UCF/8mL       |                |                |                |                |

Tableau 11 : stabilité de la seringue C2 à 25°C.

| Aspect solution           | STABILITE 40°C                                  | Échéance (mois)          | T0             | T1M            | T3M            | T6M            |
|---------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                           | Valeurs attendues                               |                          |                |                |                |                |
| MFI                       | sans particule (FO)                             |                          | Sans particule | Sans particule | Sans particule | Sans particule |
|                           | nombre de particules totales /mL                |                          | 5627           | 10228          | 1418           | 3878           |
|                           | nombre de particules ≥10µm /mL (max 6000p/vial) |                          | 179            | 420            | 159            | 188            |
|                           | nombre de particules ≥25µm /mL (max 600p/vial)  |                          | 26             | 37             | 15             | 27             |
|                           | nombre de gouttes silicone ≥10µm /mL            |                          | 265            | 844            | 187            | 211            |
| DLS (% de monomère)       | nombre de gouttes silicone ≥25µm /mL            |                          | 7              | 84             | 4              | 28             |
|                           | à 30° en %                                      | Pas d'évolution/T0 (20%) | 92,0           | 51,4           | 37,4           | 17,6           |
|                           | à 90° en %                                      | Pas d'évolution/T0 (20%) | 98,1           | 66,1           | 35,1           | 14,9           |
|                           | à 150° en %                                     | Pas d'évolution/T0 (20%) | 97,8           | 97,6           | 32,8           | 13,2           |
|                           | Id à 30°                                        | Pas d'évolution/T0 (20%) | 64,57          | 92,69          | 208,27         | 437,75         |
|                           | Id à 90°                                        | Pas d'évolution/T0 (20%) | 29,11          | 44,39          | 99,46          | 209,74         |
| Concentration             | DO 280nm                                        | 225-275g/L               | 243,3          | 243,5          | 240,3          | 253,3          |
| Binding CD16              | Pas d'évolution/T0 (20%)                        |                          | 112,0          | 96             | 78             | 49             |
| DTM                       | % de monomère                                   | mono + dimères ≥ 85%     | 90,6           | 88,4           | 81,4           | 70,8           |
|                           | % de dimère                                     |                          | 8,1            | 6,7            | 6,7            | 6,9            |
|                           | % de polymère                                   | ≤ 10%                    | < 0,4          | 3,3            | 9,7            | 18,9           |
|                           | % de fragment                                   | ≤ 3%                     | 1,1            | 1,5            | 2,3            | 3,4            |
| Fonction Fc               | ≥ 60%                                           |                          | 103            |                | 104            | 92             |
| Contamination microbienne | ≤ 10 UFC/100 ml                                 |                          | 1UCF/8mL       |                |                | 0UFC/8mL       |

Tableau 12 : stabilité de la seringue C2 à 40°C.

| Aspect solution           | STABILITE 5°C                                   | Échéance (mois)          | T0             | T3M            | T6M            | T12M           |
|---------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                           | Valeurs attendues                               |                          |                |                |                |                |
| MFI                       | sans particule (FO)                             |                          | Sans particule | Sans particule | Sans particule | Sans particule |
|                           | nombre de particules totales /mL                |                          | 18928          | 2565           | 9921           | 15185          |
|                           | nombre de particules ≥10µm /mL (max 6000p/vial) |                          | 799            | 272            | 181            | 443            |
|                           | nombre de particules ≥25µm /mL (max 600p/vial)  |                          | 86             | 25             | 18             | 54             |
|                           | nombre de gouttes silicone ≥10µm /mL            |                          | 1290           | 793            | 526            | 1123           |
| DLS (% de monomère)       | nombre de gouttes silicone ≥25µm /mL            |                          | 68             | 31             | 49             | 78             |
|                           | à 30° en %                                      | Pas d'évolution/T0 (20%) | 90,7           | 86,5           | 87,3           | 90,6           |
|                           | à 90° en %                                      | Pas d'évolution/T0 (20%) | 98,0           | 97,2           | 94,0           | 95,6           |
|                           | à 150° en %                                     | Pas d'évolution/T0 (20%) | 97,7           | 97,6           | 98,4           | 80,6           |
|                           | Id à 30°                                        | Pas d'évolution/T0 (20%) | 70,45          | 80,56          | 72,10          | 63,80          |
| Concentration             | Id à 90°                                        | Pas d'évolution/T0 (20%) | 31,26          | 34,62          | 32,42          | 29,96          |
| Binding CD16              | DO 280nm                                        | 225-275g/L               | 243,6          | 240,5          | 243,8          | 241,6          |
|                           | Pas d'évolution/T0 (20%)                        |                          | 116,0          | 119            | 131            | 113            |
| DTM                       | % de monomère                                   | mono + dimères ≥ 85%     | 91,2           | 90             | 90,3           | 90,4           |
|                           | % de dimère                                     |                          | 7,5            | 8,8            | 8,5            |                |
|                           | % de polymère                                   | ≤ 10%                    | < 0,4          | < 0,4          | 0,4            |                |
|                           | % de fragment                                   | ≤ 3%                     | 1,1            | < 1,0          | < 1,0          | < 1,0          |
| Fonction Fc               | ≥ 60%                                           |                          | 110            | 107            | 114            |                |
| Contamination microbienne | ≤ 10 UFC/100 ml                                 |                          | 0UFC/8ml       |                |                |                |

Tableau 13 : stabilité de la seringue C3 à 5°C.

| Aspect solution                       | STABILITE 25°C                                  |  | Échéance (mois)          |  | T0             | T1M            | T3M            | T6M            | T12M           |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------|--|--------------------------|--|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                                       | Valeurs attendues                               |  |                          |  |                |                |                |                |                |
| MFI                                   | sans particule (FO)                             |  |                          |  | Sans particule | Sans particule | Sans particule | Sans particule | Sans particule |
|                                       | nombre de particules totales /mL                |  |                          |  | 18928          | 13982          | 3704           | 11529          | 15881          |
|                                       | nombre de particules ≥10µm /mL (max 6000p/vial) |  |                          |  | 799            | 480            | 349            | 247            | 335            |
|                                       | nombre de particules ≥25µm /mL (max 600p/vial)  |  |                          |  | 86             | 37             | 34             | 24             | 36             |
|                                       | nombre de gouttes silicone ≥10µm /mL            |  |                          |  | 1290           | 1213           | 1019           | 997            | 2050           |
| DLS (% de monomère)                   | nombre de gouttes silicone ≥25µm /mL            |  |                          |  | 68             | 85             | 100            | 53             | 139            |
|                                       | à 30° en %                                      |  | Pas d'évolution/T0 (20%) |  | 90,7           | 82,9           | 79,2           | 80,6           | 76,0           |
|                                       | à 90° en %                                      |  | Pas d'évolution/T0 (20%) |  | 98,0           | 99,0           | 98,1           | 96,0           | 91,1           |
|                                       | à 150° en %                                     |  | Pas d'évolution/T0 (20%) |  | 97,7           | 98,3           | 100,0          | 96,8           | 87,7           |
|                                       | Id à 30°                                        |  | Pas d'évolution/T0 (20%) |  | 70,45          | 67,63          | 77,75          | 80,12          | 88,91          |
| Concentration Binding CD16            | Id à 90°                                        |  | Pas d'évolution/T0 (20%) |  | 31,26          | 30,60          | 33,30          | 35,04          | 32,43          |
|                                       | DO 280nm                                        |  | 225-275g/L               |  | 243,6          | 241,7          | 240,7          | 244,4          | 243,3          |
| DTM                                   | Pas d'évolution/T0 (20%)                        |  |                          |  | 116,0          | 105            | 90             | 123            | 117            |
|                                       | % de monomère                                   |  | mono + dimères ≥ 85%     |  | 91,2           | 91,1           | 90,2           | 89,3           | 88,3           |
|                                       | % de dimère                                     |  |                          |  | 7,5            | 7,6            | 8,4            | 8,9            | 9,5            |
|                                       | % de polymère                                   |  | ≤ 10%                    |  | < 0,4          | <0,4           | < 0,4          | 0,4            | 0,6            |
| Fonction Fc Contamination microbienne | % de fragment                                   |  | ≤ 3%                     |  | 1,1            | 1,1            | 1,1            | 1,3            | 1,6            |
|                                       | ≥ 60%                                           |  |                          |  | 110            |                | 94             | 112            |                |
|                                       | ≤ 10 UFC/100 ml                                 |  |                          |  | 0UFC/8ml       |                |                |                |                |

Tableau 14 : stabilité de la seringue C3 à 25°C.

| Aspect solution           | STABILITE 40°C                                  | Échéance (mois)          | T0             | T1M            | T3M            | T6M            |
|---------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                           | Valeurs attendues                               |                          |                |                |                |                |
| MFI                       | sans particule (FO)                             |                          | Sans particule | Sans particule | Sans particule | Sans particule |
|                           | nombre de particules totales /mL                |                          | 18928          | 10447          | 1691           | 26099          |
|                           | nombre de particules ≥10µm /mL (max 6000p/vial) |                          | 799            | 590            | 282            | 539            |
|                           | nombre de particules ≥25µm /mL (max 600p/vial)  |                          | 86             | 38             | 39             | 35             |
|                           | nombre de gouttes silicone ≥10µm /mL            |                          | 1290           | 1526           | 942            | 2610           |
| DLS (% de monomère)       | nombre de gouttes silicone ≥25µm /mL            |                          | 68             | 102            | 130            | 102            |
|                           | à 30° en %                                      | Pas d'évolution/T0 (20%) | 90,7           | 55,5           | 29,4           | 9,7            |
|                           | à 90° en %                                      | Pas d'évolution/T0 (20%) | 98,0           | 63,9           | 29,5           | 11,0           |
|                           | à 150° en %                                     | Pas d'évolution/T0 (20%) | 97,7           | 61,0           | 30,5           | 12,5           |
|                           | Id à 30°                                        | Pas d'évolution/T0 (20%) | 70,45          | 106,25         | 260,95         | 568,26         |
| Concentration             | Id à 90°                                        | Pas d'évolution/T0 (20%) | 31,26          | 48,75          | 122,43         | 274,03         |
|                           | DO 280nm                                        | 225-275g/L               | 243,6          | 243,4          | 239,2          | 255,1          |
| Binding CD16              | Pas d'évolution/T0 (20%)                        |                          | 116,0          | 94             | 70             | 57             |
| DTM                       | % de monomère                                   | mono + dimères ≥ 85%     | 91,2           | 87,7           | 79,6           | 66,3           |
|                           | % de dimère                                     |                          | 7,5            | 6,5            | 6,3            | 6,1            |
|                           | % de polymère                                   | ≤ 10%                    | 4,2            | 11,6           | 24,1           |                |
|                           | % de fragment                                   | ≤ 3%                     | 1,1            | 1,6            | 2,5            | 3,5            |
| Fonction Fc               | ≥ 60%                                           |                          | 110            |                | 93             | 113            |
| Contamination microbienne | ≤ 10 UFC/100 ml                                 |                          | 0UFC/8ml       |                |                |                |

Tableau 15: stabilité de la seringue C3 à 40°C.

|                           | STABILITE 5°C                                   |                          | Échéance (mois) |       | T0             | T3M            | T6M            | T12M           |
|---------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|-----------------|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                           | Valeurs attendues                               |                          |                 |       |                |                |                |                |
| Aspect solution           | sans particule (FO)                             |                          |                 |       | Sans particule | Sans particule | Sans particule | Sans particule |
| MFI                       | nombre de particules totales /mL                |                          |                 |       | 8218           | 1908           | 2180           | 16650          |
|                           | nombre de particules ≥10µm /mL (max 6000p/vial) |                          |                 |       | 220            | 214            | 101            | 587            |
|                           | nombre de particules ≥25µm /mL (max 600p/vial)  |                          |                 |       | 14             | 34             | 18             | 27             |
|                           | nombre de gouttes silicone ≥10µm /mL            |                          |                 |       | 502            | 337            | 81             | 286            |
|                           | nombre de gouttes silicone ≥25µm /mL            |                          |                 |       | 22             | 11             | 2              | 26             |
| DLS (% de monomère)       | à 30° en %                                      | Pas d'évolution/T0 (20%) |                 | 89,7  | 89,5           | 87,7           | 90,2           |                |
|                           | à 90° en %                                      | Pas d'évolution/T0 (20%) |                 | 96,1  | 100,0          | 96,8           | 89,1           |                |
|                           | à 150° en %                                     | Pas d'évolution/T0 (20%) |                 | 92,5  | 97,0           | 100,0          | 92,4           |                |
|                           | Id à 30°                                        | Pas d'évolution/T0 (20%) |                 | 64,29 | 72,58          | 72,86          | 64,64          |                |
|                           | Id à 90°                                        | Pas d'évolution/T0 (20%) |                 | 28,84 | 33,16          | 34,10          | 29,94          |                |
|                           | DO 280nm                                        | 225-275g/L               |                 | 243,4 | 241,8          | 243,2          | 242,2          |                |
| Concentration             |                                                 |                          |                 |       |                |                |                |                |
| Binding CD16              | Pas d'évolution/T0 (20%)                        |                          |                 |       | 113,0          | 121            | 124            | 117            |
| DTM                       | % de monomère                                   | mono + dimères ≥ 85%     |                 | 91,3  | 90,3           | 90,8           | 90,4           |                |
|                           | % de dimère                                     |                          |                 | 7,4   | 8,5            | 8,0            | 8,4            |                |
|                           | % de polymère                                   | ≤ 10%                    |                 | < 0,4 | < 0,4          | 0,4            | 0,4            |                |
|                           | % de fragment                                   | ≤ 3%                     |                 | 1,1   | < 1,0          | < 1,0          | < 1,0          |                |
| Fonction Fc               | ≥ 60%                                           |                          |                 |       | 114            | 122            | 111            |                |
| Contamination microbienne | ≤ 10 UFC/100 ml                                 |                          | 0UFC/8mL        |       |                |                |                |                |

Tableau 16: stabilité de la seringue C4 à 5°C.

| Aspect solution           | STABILITE 25°C                                  | Échéance (mois)          | T0             | T1M            | T3M            | T6M            | T12M           |
|---------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                           | Valeurs attendues                               |                          |                |                |                |                |                |
| MFI                       | sans particule (FO)                             |                          | Sans particule | Sans particule | Sans particule | Sans particule | Sans particule |
|                           | nombre de particules totales /mL                |                          | 8218           | 7339           | 1270           | 1733           | 5825           |
|                           | nombre de particules ≥10µm /mL (max 6000p/vial) |                          | 220            | 257            | 221            | 191            | 201            |
|                           | nombre de particules ≥25µm /mL (max 600p/vial)  |                          | 14             | 22             | 28             | 24             | 25             |
|                           | nombre de gouttes silicone ≥10µm /mL            |                          | 502            | 241            | 172            | 56             | 307            |
| DLS (% de monomère)       | nombre de gouttes silicone ≥25µm /mL            |                          | 22             | 11             | 23             | 11             | 10             |
|                           | à 30° en %                                      | Pas d'évolution/T0 (20%) | 89,7           | 87,7           | 87,8           | 90,6           | 78,1           |
|                           | à 90° en %                                      | Pas d'évolution/T0 (20%) | 96,1           | 86,9           | 95,5           | 94,5           | 83,8           |
|                           | à 150° en %                                     | Pas d'évolution/T0 (20%) | 92,5           | 96,9           | 95,9           | 97,1           | 89,5           |
|                           | Id à 30°                                        | Pas d'évolution/T0 (20%) | 64,29          | 69,07          | 81,72          | 78,85          | 76,71          |
| Concentration             | Id à 90°                                        | Pas d'évolution/T0 (20%) | 28,84          | 30,92          | 34,16          | 34,01          | 32,28          |
|                           | DO 280nm                                        | 225-275g/L               | 243,4          | 242,8          | 241,2          | 244,1          | 242,8          |
| Binding CD16              | Pas d'évolution/T0 (20%)                        |                          | 113,0          | 100            | 112            | 125            | 103            |
| DTM                       | % de monomère                                   | mono + dimères ≥ 85%     | 91,3           | 91,1           | 90,1           | 89,6           | 88,2           |
|                           | % de dimère                                     |                          | 7,4            | 7,5            | 8,5            | 8,7            | 9,5            |
|                           | % de polymère                                   | ≤ 10%                    | < 0,4          | < 0,4          | < 0,4          | 0,5            | 0,7            |
|                           | % de fragment                                   | ≤ 3%                     | 1,1            | 1,1            | 1,1            | 1,3            | 1,5            |
| Fonction Fc               | ≥ 60%                                           |                          | 114            |                | 117            | 98             |                |
| Contamination microbienne | ≤ 10 UFC/100 ml                                 |                          | 0UFC/8mL       |                |                |                |                |

Tableau 17: stabilité de la seringue C4 à 25°C.

| Aspect solution           | STABILITE 40°C                                  | Échéance (mois)          | T0             | T1M            | T3M            | T6M            |
|---------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                           | Valeurs attendues                               |                          |                |                |                |                |
| MFI                       | sans particule (FO)                             |                          | Sans particule | Sans particule | Sans particule | Sans particule |
|                           | nombre de particules totales /mL                |                          | 8218           | 9456           | 1295           | 3785           |
|                           | nombre de particules ≥10µm /mL (max 6000p/vial) |                          | 220            | 337            | 255            | 205            |
|                           | nombre de particules ≥25µm /mL (max 600p/vial)  |                          | 14             | 39             | 32             | 24             |
|                           | nombre de gouttes silicone ≥10µm /mL            |                          | 502            | 331            | 267            | 451            |
| DLS (% de monomère)       | nombre de gouttes silicone ≥25µm /mL            |                          | 22             | 20             | 23             | 19             |
|                           | à 30° en %                                      | Pas d'évolution/T0 (20%) | 89,7           | 52,2           | 29,2           | 14,8           |
|                           | à 90° en %                                      | Pas d'évolution/T0 (20%) | 96,1           | 66,9           | 30,1           | 5,2            |
|                           | à 150° en %                                     | Pas d'évolution/T0 (20%) | 92,5           | 63,3           | 33,4           | 10,1           |
|                           | Id à 30°                                        | Pas d'évolution/T0 (20%) | 64,29          | 101,45         | 224,40         | 452,47         |
| Concentration             | Id à 90°                                        | Pas d'évolution/T0 (20%) | 28,84          | 45,02          | 102,46         | 214,00         |
| Binding CD16              | DO 280nm                                        | 225-275g/L               | 243,4          | 243,2          | 239,1          | 252,5          |
|                           | Pas d'évolution/T0 (20%)                        |                          | 113,0          | 97             | 77             | 62             |
| DTM                       | % de monomère                                   | mono + dimères ≥ 85%     | 91,3           | 88,6           | 80,3           | 70,8           |
|                           | % de dimère                                     |                          | 7,4            | 6,6            | 6,7            | 6,5            |
|                           | % de polymère                                   |                          | ≤ 10%          | < 0,4          | 3,3            | 19,2           |
|                           | % de fragment                                   | ≤ 3%                     | 1,1            | 1,5            | 2,3            | 3,4            |
| Fonction Fc               | ≥ 60%                                           |                          | 114            |                | 109            | 113            |
| Contamination microbienne | ≤ 10 UFC/100 ml                                 |                          | 0UFC/8mL       |                |                | 0UFC/8mL       |

Tableau 18: stabilité de la seringue C4 à 40°C.

Tableau 19 : Poids de la seringue C1

| C1 - Suivi des poids des seringues - Stabilité à 5°C - en gramme  |         |         |         |         |                 |                 |
|-------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|-----------------|-----------------|
| Échéances                                                         | T0      | T3M     | T6M     | T12M    | Différence / T0 |                 |
| Seringue 1                                                        | 18,3135 | 18,3142 | 18,3119 | 18,3133 | 0,0002          |                 |
| Seringue 2                                                        | 18,3628 | 18,3636 | 18,3617 | 18,3635 | -0,0007         |                 |
| Seringue 3                                                        | 18,3847 | 18,3861 | 18,3844 | 18,3854 | -0,0007         |                 |
| C1 - Suivi des poids des seringues - Stabilité à 25°C - en gramme |         |         |         |         |                 |                 |
| Échéances                                                         | T0      | T1M     | T3M     | T6M     | T12M            | Différence / T0 |
| Seringue 1                                                        | 18,1918 | 18,1846 | 18,1803 | 18,1749 | 18,1668         | 0,0250          |
| Seringue 2                                                        | 18,3936 | 18,3861 | 18,3817 | 18,3740 | 18,3625         | 0,0311          |
| Seringue 3                                                        | 17,9457 | 17,9394 | 17,9358 | 17,9294 | 17,9208         | 0,0249          |
| C1 - Suivi des poids des seringues - Stabilité à 40°C - en gramme |         |         |         |         |                 |                 |
| Échéances                                                         | T0      | T1M     | T3M     | T6M     | Différence / T0 |                 |
| Seringue 1                                                        | 18,3704 | 18,3551 | 18,3432 | 18,3256 | 0,0272          |                 |
| Seringue 2                                                        | 18,2077 | 18,1926 | 18,1811 | 18,1631 | 0,0266          |                 |
| Seringue 3                                                        | 18,3126 | 18,2965 | 18,2839 | 18,2656 | 0,0287          |                 |

Tableau 20 : Poids de la seringue C2

| C2 - Suivi des poids des seringues - Stabilité à 5°C - en gramme  |         |         |         |         |                 |                 |
|-------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|-----------------|-----------------|
| Échéances                                                         | T0      | T3M     | T6M     | T12M    | Différence / T0 |                 |
| Seringue 1                                                        | 13,5917 | 13,5931 | 13,5912 | 13,5936 | -0,0019         |                 |
| Seringue 2                                                        | 13,5541 | 13,5548 | 13,5533 | 13,5532 | 0,0009          |                 |
| Seringue 3                                                        | 13,5652 | 13,5664 | 13,5647 | 13,5662 | -0,0010         |                 |
| C2 - Suivi des poids des seringues - Stabilité à 25°C - en gramme |         |         |         |         |                 |                 |
| Échéances                                                         | T0      | T1M     | T3M     | T6M     | T12M            | Différence / T0 |
| Seringue 1                                                        | 13,3442 | 13,3386 | 13,3327 | 13,3221 | 13,3037         | 0,0405          |
| Seringue 2                                                        | 13,3967 | 13,3909 | 13,3847 | 13,3747 | 13,3566         | 0,0401          |
| Seringue 3                                                        | 13,4698 | 13,4644 | 13,4584 | 13,4483 | 13,4300         | 0,0398          |
| C2 - Suivi des poids des seringues - Stabilité à 40°C - en gramme |         |         |         |         |                 |                 |
| Échéances                                                         | T0      | T1M     | T3M     | T6M     | Différence / T0 |                 |
| Seringue 1                                                        | 13,5287 | 13,5112 | 13,4872 | 13,4505 | 0,0415          |                 |
| Seringue 2                                                        | 13,5237 | 13,5065 | 13,4831 | 13,4470 | 0,0406          |                 |
| Seringue 3                                                        | 13,5454 | 13,5278 | 13,5049 | 13,4680 | 0,0405          |                 |

Tableau 21 : Poids de la seringue C3

| C3 - Suivi des poids des seringues - Stabilité à 5°C - en gramme  |         |         |         |         |                 |                 |
|-------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|-----------------|-----------------|
| Échéances                                                         | T0      | T3M     | T6M     | T12M    | Différence / T0 |                 |
| Seringue 1                                                        | 22,9291 | 22,9309 | 22,9299 | 22,9329 | -0,0038         |                 |
| Seringue 2                                                        | 22,9153 | 22,9170 | 22,9158 | 22,9182 | -0,0029         |                 |
| Seringue 3                                                        | 22,9139 | 22,9154 | 22,9146 | 22,9157 | -0,0018         |                 |
| C3 - Suivi des poids des seringues - Stabilité à 25°C - en gramme |         |         |         |         |                 |                 |
| Échéances                                                         | T0      | T1M     | T3M     | T6M     | T12M            | Différence / T0 |
| Seringue 1                                                        | 22,8786 | 22,8768 | 22,8778 | 22,8770 | 22,8782         | 0,0004          |
| Seringue 2                                                        | 22,7879 | 22,7866 | 22,7878 | 22,7868 | 22,7884         | -0,0005         |
| Seringue 3                                                        | 22,7338 | 22,7321 | 22,7328 | 22,7330 | 22,7335         | 0,0003          |
| C3 - Suivi des poids des seringues - Stabilité à 40°C - en gramme |         |         |         |         |                 |                 |
| Échéances                                                         | T0      | T1M     | T3M     | T6M     | Différence / T0 |                 |
| Seringue 1                                                        | 23,1094 | 23,1093 | 23,1115 | 23,1119 | -0,0021         |                 |
| Seringue 2                                                        | 22,8784 | 22,8784 | 22,8808 | 22,8807 | -0,0024         |                 |
| Seringue 3                                                        | 23,0981 | 23,0978 | 23,0997 | 23,0997 | -0,0016         |                 |

Tableau 22 : Poids de la seringue C4

5

| C4 - Suivi des poids des seringues - Stabilité à 5°C - en gramme  |         |         |         |         |                 |                 |
|-------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|-----------------|-----------------|
| Échéances                                                         | T0      | T3M     | T6M     | T12M    | Différence / T0 |                 |
| Seringue 1                                                        | 14,8435 | 14,8451 | 14,8440 | 14,8470 | -0,0035         |                 |
| Seringue 2                                                        | 14,8307 | 14,8324 | 14,8317 | 14,8337 | -0,0030         |                 |
| Seringue 3                                                        | 14,8535 | 14,8553 | 14,8549 | 14,8563 | -0,0028         |                 |
| C4 - Suivi des poids des seringues - Stabilité à 25°C - en gramme |         |         |         |         |                 |                 |
| Échéances                                                         | T0      | T1M     | T3M     | T6M     | T12M            | Différence / T0 |
| Seringue 1                                                        | 15,1428 | 15,1386 | 15,1367 | 15,1325 | 15,1266         | 0,0162          |
| Seringue 2                                                        | 15,0891 | 15,0849 | 15,0835 | 15,0798 | 15,0746         | 0,0145          |
| Seringue 3                                                        | 15,1069 | 15,1033 | 15,1013 | 15,0967 | 15,0901         | 0,0168          |
| C4 - Suivi des poids des seringues - Stabilité à 40°C - en gramme |         |         |         |         |                 |                 |
| Échéances                                                         | T0      | T1M     | T3M     | T6M     | Différence / T0 |                 |
| Seringue 1                                                        | 15,0005 | 14,9914 | 14,9836 | 14,9695 | 0,0169          |                 |
| Seringue 2                                                        | 14,9924 | 14,9824 | 14,9745 | 14,9603 | 0,0179          |                 |

**Exemple 6 : Comparaison des relargables**

Les seringues pré-remplies C1, C2, C3 et C4 sont comparées à une seringue P de type polypropylène à usage unique.

| Composants        | Matériaux/formulation            |
|-------------------|----------------------------------|
| Corps de seringue | Polypropylène (PP)<br>siliconé   |
| Bouchon           | Polypropylène (PP)               |
| Joint de piston   | Isoprène synthétique<br>siliconé |
| Tige de piston    | Polypropylène (PP)               |

5 **Tableau 23 : composition de la seringue permettant d'obtenir après remplissage la seringue d'administration P.**

Une seringue P dont les caractéristiques sont consignées dans le tableau 7 est remplie à 4 ml par une solution d'immunoglobulines dont la formulation est la suivante :

- 10        - IGNG 251 g/L ;  
          - Tampon acétate : 40 mM ;  
          - Glycine : 187 mM ;  
          - Polysorbate 80 : 200 ppm.

Le pH de cette solution est de 4,8.

- 15 La quantité des relargables est étudiée pour les seringues P, C1, C2, C3 et C3 après stockage des seringues à 25°C et à 40°C pendant un mois.

Les résultats indiquent que les seringues C1, C2, C3 et C4 sont les plus performantes, et que les quantités de relargables sont compatibles avec une utilisation de ces seringues pour le stockage et l'administration d'une solution d'immunoglobulines concentrée.

- 20 En revanche, les résultats pour la seringue P indiquent que les quantités de relargables ne sont compatibles avec une utilisation de ces seringues pour le stockage et l'administration d'une solution d'immunoglobulines concentrée.

## REVENDICATIONS

1. Ensemble constitué d'une seringue et d'une composition, notamment pharmaceutique, comprenant des immunoglobulines, en particulier des immunoglobulines polyvalentes, plus  
5 particulièrement des immunoglobulines G humaines,

ladite seringue étant pré-remplie de ladite composition, ladite seringue permettant à la fois de stocker et d'administrer ladite composition,

ladite seringue comprenant en outre un corps de seringue comportant à chacune de ses deux extrémités une ouverture, la première ouverture portant des moyens d'obturation de façon  
10 étanche, notamment un bouchon, et/ou des moyens d'administration de ladite composition, notamment une aiguille, la deuxième ouverture étant obturée de façon étanche par des moyens d'obturation, notamment un joint de piston, susceptibles de coulisser à l'intérieur du corps du piston, notamment à l'aide d'une tige de piston, notamment liée aux dits moyens d'obturation susceptibles de coulisser,

15 ledit corps de seringue, lesdits moyens d'obturation et/ou d'administration, et lesdits moyens d'obturation susceptibles de coulisser délimitant un volume dans lequel ladite composition est comprise,

la viscosité de ladite composition étant, à 25°C et à la pression atmosphérique, comprise de 2 à 200 mPa.s.

2. Ensemble selon la revendication 1, dans lequel ladite seringue a une perméabilité telle que la variation de poids de la seringue comprenant ladite composition est d'au maximum 5%, en particulier d'au maximum 4, 3, 2 ou 1%, comparée au poids initial de ladite seringue.

25 3. Ensemble selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, comprenant en outre un matériau facilitant le déplacement desdits moyens d'obturation susceptibles de coulisser, notamment dudit joint de piston, ledit matériau étant notamment du silicone, le taux de relargables, notamment de silicone, dans ladite composition étant inférieur aux quantités admissibles chez l'homme.

30 4. Ensemble selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le pourcentage molaire d'immunoglobulines sous forme de monomère ou de dimère est supérieur à 85%.

5. Ensemble selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel le volume de ladite composition stockée dans ladite seringue est compris de 1 à 50 ml, de préférence de 2 à 35 ml, plus préférentiellement de 4 à 20 ml.

5 6. Ensemble selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel la concentration en immunoglobulines dans ladite composition est comprise de 200 à 300 g/L, de préférence de 230 à 270 g/L.

10 7. Ensemble selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel la viscosité de ladite composition est, à 25°C et à la pression atmosphérique, comprise de 12 à 200 mPa.s, de préférence de 20 à 80 mPa.s.

8. Ensemble selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel ladite composition comprend :

- 15 - des immunoglobulines polyvalentes humaines à une concentration de 100 à 300 g/L, de préférence de 200 à 300 g/L, plus préférentiellement de 230 à 270 g/L, encore plus préférentiellement d'environ 250 g/L,
- de la glycine,
- éventuellement du tampon acétate de sodium,
- 20 - du polysorbate, de préférence du polysorbate 80, ou un poloxamer.

9. Ensemble selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel ladite première ouverture de ladite seringue est équipée d'une aiguille, notamment une aiguille destinée à une administration sous-cutanée,

25 ladite aiguille ayant en particulier un diamètre compris de 29 à 23 gauges, plus particulièrement de 29 à 27 gauges.

10. Ensemble selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel ledit corps de seringue, ledit bouchon et ledit joint de piston comprennent un matériau à bas taux de relargables.

30

11. Ensemble selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans lequel:

- ledit corps de ladite seringue comprend un polymère cyclo-oléfine,

- ledit bouchon de ladite seringue comprend un élastomère chlorobutyle,
- ledit joint de piston de ladite seringue comprend, un élastomère chlorobutyle.

**12.** Ensemble selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans lequel:

- 5 - ledit corps de ladite seringue est comprend un polymère cyclo-oléfine,
- ledit bouchon de ladite seringue comprend un polymère cyclo-oléfine,
- ledit joint de piston de ladite seringue comprend un élastomère styrène-butadiène.

**13.** Ensemble selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans lequel:

- 10 - ledit corps de ladite seringue comprend du verre,
- ledit bouchon de ladite seringue comprend un élastomère bromobutyle-polyisoprène,
- ledit joint de piston de ladite seringue comprend un élastomère chlorobutyle.

**14.** Ensemble selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans lequel:

- 15 - ledit corps de ladite seringue comprend un copolymère cyclo-oléfine,
- ledit bouchon de ladite seringue comprend un élastomère bromobutyle,
- ledit joint de piston de ladite seringue comprend un élastomère chlorobutyle.

**15.** Kit comprenant un ensemble selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, et un  
20 emballage hermétique contenant ledit ensemble, ledit emballage étant notamment en aluminium.

**16.** Kit comprenant un ensemble constitué d'une seringue et d'une composition selon l'une  
quelconque des revendications 1 à 14, et des moyens d'administration automatisée de ladite  
25 composition, en particulier une pompe,  
lesdits moyens d'administration permettent notamment d'administrer ladite composition à un  
débit compris de 5 à 50 ml/h, en particulier de 20 à 40 ml/h.

**17.** Utilisation d'un ensemble constitué d'une seringue et d'une composition, notamment  
30 pharmaceutique, comprenant des immunoglobulines, en particulier des immunoglobulines  
polyvalentes, plus particulièrement des immunoglobulines G humaines,  
ladite seringue étant pré-remplie de ladite composition, ladite seringue permettant à la fois de  
stocker et d'administrer ladite composition,

ladite seringue comprenant en outre un corps de seringue comportant à chacune de ses deux extrémités une ouverture, la première ouverture portant des moyens d'obturation de façon étanche, notamment un bouchon, et/ou des moyens d'administration de ladite composition, notamment une aiguille, la deuxième ouverture étant obturée de façon étanche par des moyens

5 d'obturation, notamment un joint de piston, susceptibles de coulisser à l'intérieur du corps du piston, notamment à l'aide d'une tige de piston, notamment liée aux dits moyens d'obturation susceptibles de coulisser,

ledit corps de seringue, lesdits moyens d'obturation et/ou d'administration, et lesdits moyens d'obturation susceptibles de coulisser délimitant un volume dans lequel ladite composition est

10 comprise,

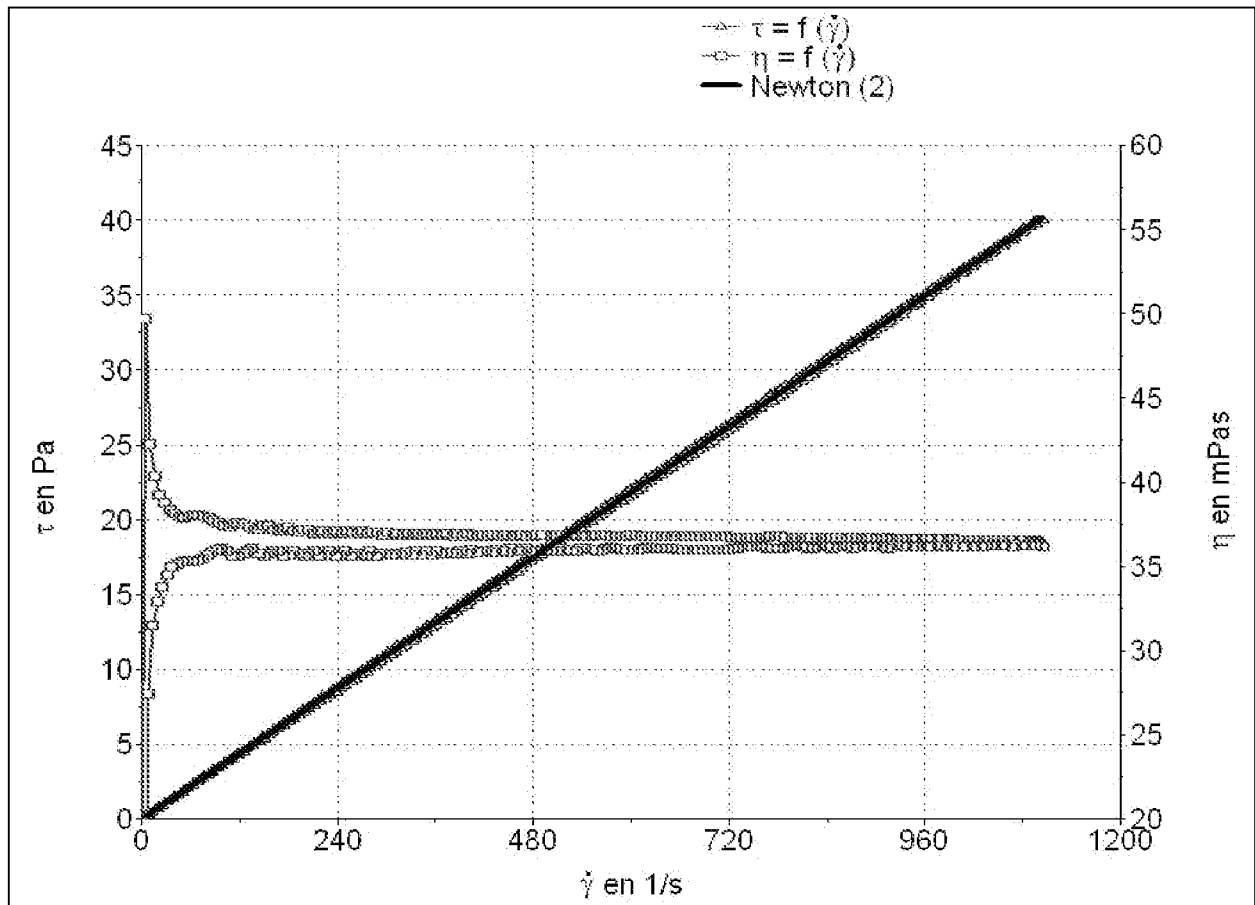
la viscosité de ladite composition étant, à 25°C et à la pression atmosphérique, comprise de 2 à 200 mPa.s.

**18.** Utilisation selon la revendication 17, dans laquelle ladite seringue a une perméabilité telle

15 que la variation de poids de la seringue comprenant ladite composition est d'au maximum 5%, en particulier d'au maximum 4, 3, 2 ou 1%, comparée au poids initial de ladite seringue.

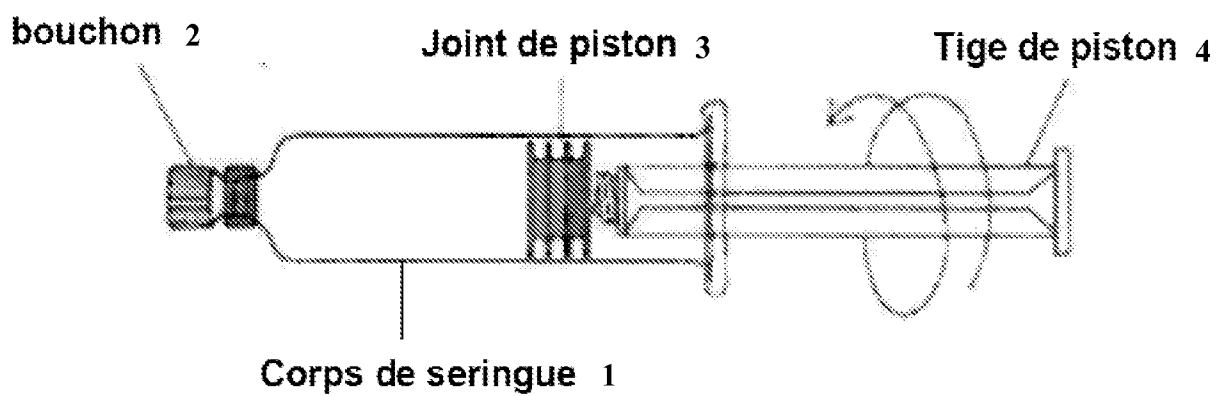
1/1

Figure 1



5

Figure 2



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2013/052096

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K39/395 A61M5/31  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                               | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | FR 1 055 825 A (LFB)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1,4-8,                |
| Y         | 22 February 1954 (1954-02-22)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 17,18                 |
|           | page 17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2,3,9-16              |
|           | -----                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |
| Y         | Nn: "Prefilled syringes: Innovation & Integration towards optimum safety",<br>On Drug delivery,<br>1 January 2010 (2010-01-01), pages 1-44,<br>XP055059287,<br>Retrieved from the Internet:<br>URL:http://www.ondrugdelivery.com/publications/Prefilled Syringes Oct 2010/Prefilled Syringes October_2010.pdf<br>[retrieved on 2013-04-11]<br>page 11<br>page 23 | 2,3,9-16              |
|           | -----                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |
|           | -/--                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 October 2013

Date of mailing of the international search report

07/11/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wagner, René

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2013/052096

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | <p>Raul Soikes: "Moving from vials to prefilled syringes",<br/>Pharmaceutical Technology,<br/>1 September 2009 (2009-09-01), pages 1-10,<br/>XP055059293,<br/>Retrieved from the Internet:<br/>URL:<a href="http://www.baxterbiopharmasolutions.com/pdf/publications/moving-from-vial-to-syringe-pharm-tech.pdf">http://www.baxterbiopharmasolutions.com/pdf/publications/moving-from-vial-to-syringe-pharm-tech.pdf</a><br/>[retrieved on 2013-04-11]<br/>the whole document</p> <p>-----</p> | 1-18                  |
| A         | <p>"Prefilled syringes Innovations that meet the growing demand",<br/>On drug delivery,<br/>1 January 2005 (2005-01-01), pages 1-28,<br/>XP055059297,<br/>Retrieved from the Internet:<br/>URL:<a href="http://www.ondrugdelivery.com/publications/prefilled_syringes.pdf">http://www.ondrugdelivery.com/publications/prefilled_syringes.pdf</a><br/>[retrieved on 2013-04-11]<br/>the whole document</p> <p>-----</p>                                                                         | 1-18                  |
| A         | <p>NN: "Summary of Product Characteristics : Rhophylac",<br/><br/>28 July 2011 (2011-07-28), pages 1-8,<br/>XP055059353,<br/>Retrieved from the Internet:<br/>URL:<a href="http://www.biofactpharma.com/wp-content/uploads/2010/09/20110728-Rhophylac-300-IE-clean-SmPC-RH_0741.pdf">http://www.biofactpharma.com/wp-content/uploads/2010/09/20110728-Rhophylac-300-IE-clean-SmPC-RH_0741.pdf</a><br/>[retrieved on 2013-04-12]<br/>the whole document</p> <p>-----</p>                        | 1-18                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

### Information on patent family members

International application No

PCT/FR2013/052096

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| FR 1055825                                | A                   | 22-02-1954                 | NONE                |
| -----                                     |                     |                            |                     |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2013/052096

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
INV. A61K39/395 A61M5/31  
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
A61K A61M

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie* | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents                                                                                                                                                                                                                                                                     | no. des revendications visées |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| X          | FR 1 055 825 A (LFB)<br>22 février 1954 (1954-02-22)                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1,4-8,<br>17,18               |
| Y          | page 17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2,3,9-16                      |
| Y          | Nn: "Prefilled syringes: Innovation &<br>Integration towards optimum safety",<br>On Drug delivery,<br>1 janvier 2010 (2010-01-01), pages 1-44,<br>XP055059287,<br>Extrait de l'Internet:<br>URL:http://www.ondrugdelivery.com/publicat<br>ions/Prefilled_Syringes_Oct<br>2010/Prefilled_Syringes_October_2010.pdf<br>[extrait le 2013-04-11]<br>page 11<br>page 23 | 2,3,9-16                      |



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 octobre 2013

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

07/11/2013

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Wagner, René

| C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                               |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Catégorie*                                      | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | no. des revendications visées |
| A                                               | <p>Raul Soikes: "Moving from vials to prefilled syringes",<br/>Pharmaceutical Technology,<br/>1 septembre 2009 (2009-09-01), pages 1-10,<br/>XP055059293,<br/>Extrait de l'Internet:<br/>URL:<a href="http://www.baxterbiopharmasolutions.com/pdf/publications/moving-from-vial-to-syringe-pharm-tech.pdf">http://www.baxterbiopharmasolutions.com/pdf/publications/moving-from-vial-to-syringe-pharm-tech.pdf</a><br/>[extrait le 2013-04-11]<br/>le document en entier</p> <p>-----</p> | 1-18                          |
| A                                               | <p>"Prefilled syringes Innovations that meet the growing demand",<br/>On drug delivery,<br/>1 janvier 2005 (2005-01-01), pages 1-28,<br/>XP055059297,<br/>Extrait de l'Internet:<br/>URL:<a href="http://www.ondrugdelivery.com/publications/prefilled_syringes.pdf">http://www.ondrugdelivery.com/publications/prefilled_syringes.pdf</a><br/>[extrait le 2013-04-11]<br/>le document en entier</p> <p>-----</p>                                                                         | 1-18                          |
| A                                               | <p>NN: "Summary of Product Characteristics : Rhophylac",<br/><br/>28 juillet 2011 (2011-07-28), pages 1-8,<br/>XP055059353,<br/>Extrait de l'Internet:<br/>URL:<a href="http://www.biofactpharma.com/wp-content/uploads/2010/09/20110728-Rhophylac-300-IE-clean-SmPC-RH_0741.pdf">http://www.biofactpharma.com/wp-content/uploads/2010/09/20110728-Rhophylac-300-IE-clean-SmPC-RH_0741.pdf</a><br/>[extrait le 2013-04-12]<br/>le document en entier</p> <p>-----</p>                     | 1-18                          |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2013/052096

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|-------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| FR 1055825                                      | A                      | 22-02-1954                              | AUCUN                  |
| -----                                           |                        |                                         |                        |