

FILTROS PARA EQUIPOS DE INFUSIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a filtros para su uso en los conjuntos de infusión y sus métodos de uso en la administración de proteínas terapéuticas.

5

FUNDAMENTO

[0002] Los filtros en línea se utilizan en la terapia intravenosa para atrapar partículas y asegurar la esterilidad del fármaco administrado. Un tamaño de poro de aproximadamente 0,2 micras, por ejemplo, 0.22 μ m, es estándar para la prevención de la contaminación microbiana. Los filtros cargados positivamente (a veces conocido como filtros de endotoxinas) pueden ser elegidos para su uso en kits de infusión que administran proteínas terapéuticas cargadas positivamente debido a que la carga positiva de la membrana repele la proteína, lo que minimiza la adsorción de la proteína al filtro. La adsorción de la proteína en el filtro no se desea debido a que la proteína unida al filtro no llega al paciente, causando una reducción en la dosis administrada de manera eficaz. En una instalación de cuidado intensivo, los beneficios de la entrega de medicamentos por vía intravenosa rápida y eficaz son bien reconocidos en el campo de la medicina y la adsorción está sujeta a control reglamentario.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[0003] Los inventores probaron filtros en línea con carga positiva y neutros con un tamaño de poro de aproximadamente 0,2 micras y descubrieron que sólo ciertos filtros fueron adecuados para la infusión de una proteína terapéutica cargada positivamente. Este descubrimiento fue inesperado, a la vista de las propiedades conocidas de los filtros. Los experimentos se realizaron con solución salina normal (0,9% NaCl) y 5% de dextrosa (5% de glucosa) como disolventes.

25

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0004] La figura 1 representa una selección inicial de la adsorción de la proteína terapéutica relaxina H2 frente a los filtros de B. Braun. El eje x representa el volumen de descarga y el eje y representa la concentración de relaxina H2 en la muestra. La relaxina

H2 se diluyó en una bolsa de infusión de 250 ml que contiene 5% de dextrosa a una concentración de cinco microgramos por mililitro (ml). La primera barra de cada grupo de cuatro barras representa la concentración de relaxina H2 cuando pasaba a través de una línea de infusión sin un filtro. Las segunda y tercera barras representan la adición de un
5 filtro de B. Braun Sterifix (4.184.637 y 4.099.303, respectivamente) y demuestran que la adsorción llegó hasta un volumen de descarga de aproximadamente 25 mililitros. La cuarta barra representa la adición de un filtro de B. Braun Intrapur Plus (4.183.916) y demuestra que la adsorción llegó hasta un volumen de descarga aproximadamente de 20 mililitros.

[0005] La figura 2 muestra una preselección inicial de la adsorción de la relaxina H2 frente a los filtros B. Braun Perifix 4.515.501, Pall Posidyne ELD (ELD96LLCE), Pall Supor AEF (AEF1E) y Alaris Impromediform MFX1826. El eje x representa el volumen de descarga y el eje y representa la concentración de relaxina H2 en la muestra. La relaxina H2 se diluyó en una bolsa de infusión de 250 ml que contiene 5% de dextrosa a una concentración de cinco microgramos por mililitro (ml). La primera barra de cada grupo de
15 cinco barras representa la concentración de relaxina H2 cuando pasó a través de una línea de infusión sin filtro. Las segunda, tercero, cuarto y quinto barras representan la adición de un filtro B. Braun Perifix, Pall Posidyne, ELD Pall Supor AEF, y Alaris Impromediform MFX1826 respectivamente. No se observó adsorción para los filtros B. Braun Perifix o Pall Posidyne ELD. La adsorción al filtro Pall Supor AEF se observó hasta un volumen de
20 descarga de aproximadamente 15 ml. La adsorción al filtro Alaris Impromediform MFX1826 se observó hasta un volumen de descarga de aproximadamente 30 ml.

[0006] La figura 3 muestra una preselección inicial de la adsorción de la relaxina H2 frente a Hospira Life Shield (12689-28), RoweFil 120 de nylon (A-2356) y el conjunto de extensión Terumo (TF-SW231H). El eje x representa el volumen de descarga y el eje y
25 representa la concentración de relaxina H2 en la muestra. La relaxina H2 se diluyó en una bolsa de infusión de 250 ml que contiene 5% de dextrosa a una concentración de cinco microgramos por mililitro. La primera barra de cada grupo de cuatro barras representa la concentración de relaxina H2 cuando pasaba a través de una línea de infusión sin un filtro. Las segunda, tercera y cuarta barras representan la adición de un Hospira Life Shield,
30 RoweFil 120 nylon y un conjunto de extensión Terumo respectivamente. No se observó

adsorción para RoweFil 120 nylon o para el Terumo TF-SW231H. La adsorción al filtro Hospira Shield Life se observó hasta un volumen de descarga aproximadamente de 25 ml.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Visión general

- 5 [0007] La adsorción de una proteína terapéutica cargada positivamente frente a varios filtros se evaluó mediante la determinación de si el volumen de solución de infusión que pasa a través del filtro antes de la concentración de proteína que fluye a través corresponde a la concentración esperada. Cuando se consigue este equilibrio, el filtro ha alcanzado su máxima adsorción de proteínas. Por lo tanto, si se requiere un gran volumen de descarga
- 10 para alcanzar el equilibrio, más proteína se adhiere al filtro. A la inversa, un pequeño volumen de descarga indica que el filtro adsorbe la proteína mínimamente, en todo caso, por lo tanto la proteína terapéutica llega antes al paciente.

Modalidades de la invención

- 15 [0008] La presente divulgación proporciona un método de administración de una proteína terapéutica cargada positivamente con una línea intravenosa periférica que comprende un filtro intravenoso de 0,2 micras en línea en el que el filtro se elige entre un filtro Baxter de 0,2 micras de alta presión, larga duración (por ejemplo, 2C8671 y 2H5660), B. Braun Perifix (por ejemplo, 451550), Codan IV STAR Plus 5 (por ejemplo, 76.3402), Pall Nanodyne ELD (por ejemplo, ELD96LLCE), Pall Posidyne ELD (por ejemplo, ELD96LL,
- 20 ELD96LYL y ELD96LLC), Rowe RoweFil 120 de nylon (por ejemplo, A-2356) y un conjunto de extensión Terumo TF-SW231H. La invención incluye todos los códigos de producto de un conjunto de infusión cuando el filtro es el mismo que el filtro descrito pero otros componentes del equipo de infusión, por ejemplo, líneas de infusión, válvulas o agujas que pueden ser diferentes.
- 25 [0009] La descripción proporciona un método de administración de una proteína terapéutica cargada positivamente con una línea intravenosa periférica que comprende un filtro intravenoso de 0,2 micras en línea en el que el filtro es un filtro Baxter de 0,2 micras de alta presión, larga duración.

- [0010] La descripción proporciona un método de administración de una proteína terapéutica cargada positivamente con una línea intravenosa periférica que comprende un filtro intravenoso de 0,2 micras en línea en el que el filtro es un B. Braun Perifix.
- 5 [0011] La descripción proporciona un método de administración de una proteína terapéutica cargada positivamente con una línea intravenosa periférica que comprende un filtro intravenoso de 0,2 micras en línea en el que el filtro es un Codan IV STAR Plus 5.
- [0012] La descripción proporciona un método de administración de una proteína terapéutica cargada positivamente con una línea intravenosa periférica que comprende un filtro intravenoso de 0,2 micras en línea en el que el filtro es un Pall Nanodyne ELD.
- 10 [0013] La descripción proporciona un método de administración de una proteína terapéutica cargada positivamente con una línea intravenosa periférica que comprende un filtro intravenoso de 0,2 micras en línea en el que el filtro es un Pall Posidyne ELD.
- [0014] La descripción proporciona un método de administración de una proteína terapéutica cargada positivamente con una línea intravenosa periférica que comprende un
15 filtro intravenoso de 0,2 micras en línea en el que el filtro es un Rowe RoweFil 120 de nylon.
- [0015] La descripción proporciona un método de administración de una proteína terapéutica cargada positivamente con una línea intravenosa periférica que comprende un filtro intravenoso de línea neutral en el que el filtro es un Terumo TF-SW231H.
- 20 [0016] La descripción también proporciona un método para administrar una proteína terapéutica cargada positivamente con una línea intravenosa periférica que comprende un filtro Baxter de 0,2 micras de alta presión, larga duración (por ejemplo, 2C8671 y 2H5660), B. Braun Perifix (por ejemplo, 451550), Codan IV STAR Plus 5 (por ejemplo, 76.3402), Pall Posidyne/Nanodyne ELD (por ejemplo, ELD96LL, ELD96LLCE, ELD96LYL,
25 ELD96LLC), Rowe RoweFil 120 de nylon (por ejemplo, A-2356) y un conjunto de extensión Terumo TF-SW231Hy la proteína terapéutica de está presente en una bolsa de infusión que contiene dextrosa estéril o solución salina estéril.

[0017] La descripción proporciona además un método de administración de una proteína terapéutica cargada positivamente con una línea intravenosa periférica que comprende un filtro intravenoso de 0,2 micras en línea en el que se elige el filtro de un filtro Baxter de 0,2 micras de alta presión, larga duración (por ejemplo, 2C8671 y 2H5660), B. Braun Perifix (por ejemplo, 451550), Codan IV STAR Plus 5 (por ejemplo, 76.3402), Pall Nanodyne ELD (por ejemplo, ELD96LLCE), Pall Posidyne ELD (por ejemplo, ELD96LL, ELD96LYL y ELD96LLC), Rowe RoweFil 120 de nylon (por ejemplo, A-2356) y un conjunto de extensión Terumo TF-SW231H, En el que la línea de infusión y el filtro en línea se lavan con hasta aproximadamente 10 ml de la solución de proteína terapéutica de la bolsa intravenosa.

[0018] La descripción proporciona además un método de administración de una proteína terapéutica cargada positivamente con una línea intravenosa periférica que comprende un filtro intravenoso de 0,2 micras en línea en el que se elige el filtro de un filtro Baxter de 0,2 micras de alta presión, larga duración (por ejemplo, 2C8671 y 2H5660), B. Braun Perifix (por ejemplo, 451550), Codan IV STAR Plus 5 (por ejemplo, 76.3402), Pall Nanodyne ELD (por ejemplo, ELD96LLCE), Pall Posidyne ELD (por ejemplo, ELD96LL, ELD96LYL y ELD96LLC), Rowe RoweFil 120 de nylon (por ejemplo, A-2356) y un conjunto de extensión Terumo TF-SW231H, En el que la línea de infusión y el filtro en línea se vacían con hasta aproximadamente 15 ml de la solución de proteína terapéutica de la bolsa intravenosa.

[0019] La divulgación proporciona además un método de administración de una proteína cargada positivamente terapéutico con una línea intravenosa periférica que comprende un filtro intravenosa de 0,2 micras en línea en el que el filtro se elige de un un filtro Baxter de 0,2 micras de alta presión, larga duración (por ejemplo, 2C8671 y 2H5660), B. Braun Perifix (por ejemplo, 451550), Codan IV STAR Plus 5 (por ejemplo, 76.3402), Pall Nanodyne ELD (por ejemplo, ELD96LLCE), Pall Posidyne ELD (por ejemplo, ELD96LL, ELD96LYL y ELD96LLC), Rowe RoweFil 120 de nylon (por ejemplo, A-2356) y un conjunto de extensión Terumo TF-SW231H en el que la línea de infusión y el filtro en línea se lavan con hasta aproximadamente 20 ml de la solución de proteína terapéutica de la bolsa intravenosa.

[0020] La descripción proporciona un método de administración de una proteína terapéutica cargada positivamente con una línea intravenosa periférica que comprende un filtro intravenoso de 0,2 micras en línea en el que el filtro se elige de un filtro Baxter de 0,2 micras de alta presión, larga duración (por ejemplo, 2C8671 y 2H5660), B. Braun Perifix (por ejemplo, 451550), Codan IV STAR Plus 5 (por ejemplo, 76.3402), Pall Nanodyne ELD (por ejemplo, ELD96LLCE), Pall Posidyne ELD (por ejemplo, ELD96LL, ELD96LYL y ELD96LLC), Rowe RoweFil 120 de nylon (por ejemplo, A-2356) y un conjunto de extensión Terumo TF-SW231H en el que la línea de infusión y el filtro en línea se lavan con hasta aproximadamente 30 ml de la solución de proteína terapéutica de la bolsa intravenosa.

[0021] La descripción también proporciona un método para administrar una proteína terapéutica cargada positivamente con una línea intravenosa periférica que comprende un filtro intravenoso de 0,2 micras en línea en el que el filtro se elige de un filtro Baxter de 0,2 micras de alta presión, larga duración (por ejemplo, 2C8671 y 2H5660), B. Braun Perifix (por ejemplo, 451550), Codan IV STAR Plus 5 (por ejemplo, 76.3402), Pall Nanodyne ELD (por ejemplo, ELD96LLCE), Pall Posidyne ELD (por ejemplo, ELD96LL, ELD96LYL y ELD96LLC), Rowe RoweFil 120 de nylon (por ejemplo, A-2356) y un conjunto de extensión Terumo TF-SW231H en el que la proteína terapéutica cargada positivamente es relaxina H2.

[0022] La descripción proporciona además un método de preparación de un conjunto de infusión para una proteína terapéutica cargada positivamente con una línea intravenosa periférica que comprende un filtro intravenoso de 0,2 micras en línea en el que el filtro se elige de un filtro Baxter de 0,2 micras de alta presión, larga duración (por ejemplo, 2C8671 y 2H5660), B. Braun Perifix (por ejemplo, 451550), Codan IV STAR Plus 5 (por ejemplo, 76.3402), Pall Nanodyne ELD (por ejemplo, ELD96LLCE), Pall Posidyne ELD (por ejemplo, ELD96LL, ELD96LYL y ELD96LLC), Rowe RoweFil 120 de nylon (por ejemplo, A-2356) y un conjunto de extensión Terumo TF-SW231H.

[0023] En una modalidad, se añade un excipiente para los recipientes de muestra se utiliza para mantener las muestras de análisis obtenidos a partir de lavado de los filtros. El excipiente impide la adsorción de la proteína cargada positivamente en el recipiente de la

muestra. La adsorción de la proteína sobre el contenedor de la muestra se atribuye erróneamente a la adsorción de la proteína sobre filtro. Cualquiera de los excipientes conocidos en la técnica se puede utilizar con este fin. Dichos excipientes son bien conocidos e incluyen a modo de ejemplo, sustancias anfífilas tales como tensoactivos, por ejemplo, polisorbato 20 y proteínas, por ejemplo, albúmina de suero bovino.

[0024] En una modalidad, antes del filtrado de prueba, las bolsas de infusión se almacenaron a temperatura ambiente y la luz de laboratorio durante 30 horas para simular el tiempo de infusión al paciente. No se observó cambio en la concentración durante este tiempo.

10 [0025] En una modalidad, la relaxina H2 es una proteína con un peso molecular de 5,4 a 6,4 kilodaltons, un punto isoelectrico de 7.8 a 8.8 y una carga neta de 3,3 hasta 4,3 a pH 6. La proteína mantiene su carga neta positiva cuando se disuelve en dextrosa al 5% o en NaCl al 0,9%.

Definiciones

15 [0026] Los términos utilizados en este documento tienen sus significados normales, como se expone a continuación, y pueden ser adicionalmente interpretados en el contexto de la especificación.

[0027] Una "proteína terapéutica cargada positivamente" es una proteína o péptido utilizado para la prevención, mejora o tratamiento de una enfermedad o trastorno. Se lleva una carga positiva en soluciones que tienen un pH compatible con el uso terapéutico, por ejemplo, aproximadamente pH 4-9, 4-8, 4-7 o 4-6.

[0028] "Adsorción" es la unión de moléculas a una superficie de un material sin migración real dentro el material.

25 [0029] Como se usa en este documento, "relaxina H2" es una proteína terapéutica cargada positivamente. Abarca isoforma humana 2 (H2) preprorelaxina, prorelaxina, y relaxina, incluyendo a la relaxina H2. Incluye a la relaxina H2 biológicamente activa a partir de fuentes recombinantes, sintéticas o nativas, así como variantes de relaxina biológicamente activas, tales como variantes de secuencia de aminoácidos. El término abarca además

agentes activos con la actividad de relaxina H2, tales como agonistas de relaxina H2 y/o análogos de relaxina H2 y porciones de los mismos que retienen la actividad biológica, incluyendo todos los agentes que desplazan competitivamente a la relaxina H2 unida de un receptor de relaxina. La relaxina H2, como se usa en el presente documento, se puede
5 obtener por cualquier método conocido por los expertos en la técnica. También se incluyen a la relaxina H2 modificada para aumentar la vida media in vivo, por ejemplo, conjugados de relaxinas H2, las modificaciones de aminoácidos que están sujetas a la escisión por las enzimas de degradación, y similares. El término abarca además relaxinas H2 que comprenden cadenas A y B que tienen truncamientos N- y/o C-terminales. También se
10 incluyen dentro del alcance de la expresión otras inserciones, sustituciones o deleciones de uno o más residuos de aminoácidos, adiciones de glicosilación, sales orgánicas e inorgánicas y derivados modificados covalentemente de relaxina H2, y preprorelaxina H2 prorelaxina H2. Todas estas variaciones o alteraciones en la estructura de la molécula de relaxina H2 resultante en las variantes se incluyen dentro del alcance de esta descripción,
15 siempre que se mantenga la actividad biológica de la relaxina H2. Las variantes de la relaxina H2 que tienen actividad biológica pueden identificarse fácilmente usando ensayos conocidos en la técnica.

Métodos Analíticos

20 **[0030]** Las concentraciones de proteína se pueden medir mediante el uso de cualquier ensayo conocido en la técnica para evaluar la adsorción a las superficies de los recipientes de muestra. La cromatografía de fase inversa de alto rendimiento líquido (RP-HPLC), fluorescencia, bioensayo e inmunoensayo son ejemplos de ensayos adecuados. La adsorción también se puede medir usando cualquier ensayo conocido en las técnicas del
25 arte, por ejemplo, mediante métodos ópticos y espectroscópicos. La elipsometría, resonancia de plasmón de superficie, reflectometría de ángulo de barrido, espectroscopia óptica LightMode de guía de ondas, Espectropolarimetría circular de dicroísmo, espectroscopia de fluorescencia, reflectometría de neutrones, métodos de microbalanza de cristal de cuarzo y microscopía de fuerza atómica son algunos de los métodos más
30 utilizados comúnmente.

La Adsorción de Proteínas en Interfaces Sólido-Líquido

- [0031] la adsorción de proteínas sobre superficies sólidas tales como los filtros es un fenómeno inherentemente complejo e impredecible, debido a que están implicados muchos aspectos de las características tanto de las proteínas como de las superficies. Las proteínas son moléculas complejas que poseen estructuras primarias, secundarias, terciarias y algunas veces cuaternarias. Cambios pequeños en el medio ambiente pueden cambiar las propiedades de una proteína, por ejemplo, su estructura, estabilidad o punto isoelectrico. Por ejemplo, la adsorción sobre las superficies puede activar una ganancia o una pérdida de la estructura secundaria.
- 10 [0032] Aparte de la complejidad de las proteínas se debe considerar la complejidad de las superficies del filtro. Diferentes materiales, polímeros y sus modificaciones dan como resultado diferentes propiedades de adsorción de proteínas. Tanto las proteínas como las superficies del filtro típicamente tienen una carga superficial que se puede medir a través de la medición del potencial zeta. Las fuerzas de atracción y repelentes interactúan cuando las proteínas se adsorben sobre los filtros y la adsorción conduce a un cambio en el potencial zeta en la superficie. Las propiedades de adsorción de las proteínas son muy diferentes y dependen de muchas propiedades de la proteína tales como la estabilidad, punto isoelectrico, composición de aminoácidos y la carga superficial, así como de las propiedades del filtro, tales como la hidrofobicidad, carga, estructura química y el área superficial disponible y, también, de las propiedades de la formulación de proteína tales como pH, tampón, fuerza iónica y excipientes.
- 15
- 20

Filtros de infusión

- [0033] Los filtros de infusión ensayados incluyen los siguientes. Las características de estos filtros y su idoneidad para el uso en la infusión de la relaxina H2 se muestran en la Tabla 1.
- 25

[0034] Alaris Impromediform MFX1826 (Alaris, Lüdenscheld, Alemania); B. Braun Intrapur Plus (B. Braun 4099800, Melsungen Alemania); B. Braun Intrapur Plus (B. Braun 4183916, Melsungen Alemania); B. Braun Perifix (B. Braun 4515501, Melsungen

Alemania); B. Braun Sterifix (B. Braun 4184637, Melsungen Alemania); B. Braun Sterifix (B. Braun 4099303, Melsungen Alemania); Conjunto Baxter de Extensión (Baxter 2C8671, Deerfield Illinois Estados Unidos); Conjunto Baxter de Extensión (Baxter 2H5660, Deerfield Illinois Estados Unidos); Codan IV STAR Plus 5 (Codan 76.3402, Lensahn Alemania); Codan IV STAR Plus 10 (Codan 76.3400, Lensahn Alemania); Fresenius Kabi Inufil (Fresenius Kabi 2.909.502, Bad Homburg Alemania); Conjunto de extensión LifeShield® Hospira (Hospira 12698-28, de Lake Forest Illinois, Estados Unidos); Pall Supor AEF (Pall AEF1E, St. Columb Major, Cornualles Reino Unido); Pall Nanodyne ELD (Pall ELD96LLCE, St. Columb Major, Cornualles Reino Unido); Pall Posidyne ELD (Pall ELD96LL, St. Columb Major, Cornualles Reino Unido); Pall Posidyne ELD (Pall ELD96LLC, St. Columb Major, Cornualles Reino Unido); RoweFil de nylon 120 (RoweMed AG A-2356, Parchim Alemania); y Filtro Final Terumo Terufusion (Terumo TF-SW231H, Tokio, Japón).

Tabla 1: Caracterización de Filtros y compatibilidad con Infusión de relaxina H2

Fuente	Nombre del filtro	Código de producto	Material	Carga	Adsorción sustancial de relaxina H2
Alaris	Impromediform	MXF1826	PES	Positivo	Sí
B. Braun	Intrapur Plus	4099800	PES	Positivo	Sí
B. Braun	Intrapur Plus	4183916	PES	Positivo	Sí
B. Braun	Perifix	4515501		Neutral	No
B. Braun	Sterifix	4184637	PES	Neutral	Sí
B. Braun	Sterifix	4099303	PES	Neutral	Sí
Baxter	Juego de extensión	2C8671	PES	Neutral	No
Baxter	Juego de extensión	2H5660	PES	Neutral	No
Codan	IV STAR Plus 5	76.3402	PES	Positivo	No
Codan	IV STAR Plus 10	76.3400	PES	Positivo	Sí
Fresenius Kabi	Inufil	2909502	PES	Positivo	Sí
Hospira	Conjunto de extensión LifeShield®	12689-28	PES	Neutral	Sí
Pall	Supor AEF	AEF1E	PES	Neutral	Sí
Pall	Nanodyne ELD	ELD96LLCE	Nylon	Positivo	No
Pall	Posidyne ELD	ELD96LL	Nylon	Positivo	No
Pall	Posidyne ELD	ELD96LLC	Nylon	Positivo	No
Rowe	RoweFil 120 de nylon	AG A-2356	Nylon	Positivo	No*
Terumo	Filtro Final Terufusion	TF-SW231H	PD	Neutral	No

PES: poliétersulfona

PS: polisulfona

* En dextrosa

[0035] Tal como se utiliza en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contenido indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "una proteína" incluye una mezcla de dos o más proteínas, y la referencia a "el agente" incluye la referencia a uno o más agentes y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

[0036] Será evidente que la invención puede ponerse en práctica de otro modo al que se describe particularmente en la divulgación y en los ejemplos anteriores. Numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención son posibles a la luz de las enseñanzas anteriores y, por lo tanto, están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

[0037] Es de entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son ejemplares y explicativas y no son restrictivas de la invención, como se reivindica. Por otra parte, debe entenderse que la invención no se limita a las modalidades particulares descritas, como tal, puede, por supuesto, variar. Además, la terminología utilizada para describir a las formas de realización particulares no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente invención estará limitado sólo por su reclamación.

[0038] A menos que se defina lo contrario, los significados de todos los términos técnicos y científicos usados en este documento son los comúnmente entendidos por un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta invención. Un experto normal en la técnica también apreciará que cualquier método y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento se pueden utilizar para practicar o probar la invención.

[0039] Además, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, % de pureza, longitudes de polipéptidos, y así sucesivamente, utilizados en la especificación y las reivindicaciones, son modificados por el término "aproximadamente", a menos que se indique lo contrario. De acuerdo con ello, los parámetros numéricos expuestos en la especificación y en las reivindicaciones son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas de la presente invención. Por lo menos, y

no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe al menos interpretarse a la luz del número de dígitos significativos, y de la aplicación de las técnicas ordinarias de redondeo.

Ejemplo 1: Métodos Analíticos

- 5 [0040] Para la selección como se describe en la breve descripción de los dibujos, la concentración de las proteínas se midió por fluorescencia de proteína en un lector de placas. En experimentos posteriores a la selección, la concentración de proteína se determinó por el Inmunoensayo Quantikine relaxina- humana 2 (R & D Systems kit de pruebas DRL200) (Secciones 041, 043 y 044). Las concentraciones de proteína en los ejemplos mostrados a
- 10 continuación también se midieron mediante mediciones RP-HPLC optimizadas por la pérdida de adsorción mínima de la proteína mediante la elección de un vial de HPLC adecuado y por ajuste de las muestras en la secuencia con los estándares de referencia.

[0041] La bioactividad se determinó usando un bioensayo de producción de AMPc basado en células.

- 15 [0042] La adsorción de la relaxina H2 en las bolsas de infusión y líneas de infusión que contengan cualquiera de dextrosa al 5% o solución salina al 0,9% fue probada. Esencialmente no se observó pérdida de relaxina H2 debido a la adsorción sobre las bolsas de infusión o líneas a concentraciones de proteína entre 5 y 30 microgramos por mililitro después de la exposición durante 0, 1 o 30 horas.

20 **Ejemplo 2: Absorción de serelaxin en filtros con NaCl al 0,9%**

Filtro	Material/ carga	Alícuota de flujo	% recuperación De del Filtro ¹	% Bioactividad ² de
Conjunto de extensión 2C8671 Baxter	PES neutra	5 ml	92.6	
		10 ml	95.3	
		15 ml	87.2	
		20 ml	89.9	
		25 ml	92.6	
		30 ml	100.8	
		35 ml	106.2	
		40 ml	117.1	84

Filtro	Material/ carga	Alícuota de flujo	% recuperación del Filtro ¹	% Bioactividad ² de
Conjunto de extensión 2H5660 Baxter	PES neutra	5 ml	106.2	
		10 ml	68.1	
		15 ml	98.1	
		20 ml	98.1	
		25 ml	95.3	
		30 ml	103.5	
		35 ml	117.1	
		40 ml	114,1	96
Pall Posidyne ELD ELD96LL		5 ml	0.0	
	nylon positivo	10 ml	0.0	
		15 ml	35.4	
		20 ml	70.8	
		25 ml	81.7	
		30 ml	68.1	
		35 ml	81.7	
		40 ml	81.7	82

¹ A una concentración de 5 mg / ml

² A una concentración de 30 mg / ml

[0043] Sorprendentemente, una carga positiva en el filtro no predijo si se adsorbe la proteína cargada positivamente. No se observaron diferencias sustanciales en la adsorción cuando se probaron diferentes filtros con carga positiva. Por ejemplo, casi no hay adsorción sobre los filtros del conjunto de extensión 2C8671 de Baxter y 2H5660 con un volumen de descarga de 20 ml que fue suficiente para alcanzar el equilibrio. Se observó alguna adsorción sobre el Pall Posidyne ELD ELD96LL. Los resultados se muestran anteriormente en el Ejemplo 2.

Ejemplo 3: Adsorción de serelaxina una en filtros en dextrosa al 5%

Filtro	Material de carga /	Alícuota de flujo	% de recuperación de la línea y del filtro
Conjunto de extensión 2C8671 Baxter	PES neutra	15 ml	65.2
		20 ml	86.0
Conjunto de extensión 2H5660 Baxter	PES neutra	15 ml	68.6
		20 ml	84.4
Pall Posidyne ELD ELD96LL	nylon positivo	15 ml	82.3
		20 ml	93.6
Codan IV Star Plus 5 76.3402	PES positivo	15 ml	103
		20 ml	100

[0044] En 5% de dextrosa, no ocurrió una adsorción mínima o nula sobre los conjuntos de extensión neutral 2C8671 y 2H5660 de Baxter, lo que requiere un volumen de flujo de sólo 15 ml. Además, no se observó una adsorción mínima o nula sobre Pall Posidyne ELD 96LL y Codan IV STAR Plus 5 de carga positiva. Esto se muestra más arriba en el Ejemplo 3.

- 5 [0045] En solución de dextrosa al 5%, la relaxina H2 mostró una mínima o ninguna adsorción sobre los filtros de nylon de carga positiva. Tanto los filtros de PSA de carga positiva y los filtros neutros podrían mostrar adsorción sustancial o muy poca o ninguna adsorción.

- 10 [0046] Los datos experimentales revelaron diferencias sustanciales de la adsorción de proteínas sobre diferentes filtros. Por ejemplo, en 0,9% de NaCl el filtro Pall Posidyne ELD mostró la adsorción de proteínas relaxina H2 y valores iniciales de recuperación $\geq 80\%$ que se alcanzaron después de un volumen de descarga > 20 ml. El filtro de Nylon RoweFil 120 mostró una recuperación de menos de 20%, incluso después de un volumen de descarga > 30 ml cuando se prueba en solución salina, pero tenía un perfil de adsorción favorable
15 cuando se prueba en dextrosa. En dextrosa al 5%, El filtro RoweFil120 de nylon, que adsorbe fuertemente a la relaxina H2 cuando se utilizan bolsas de infusión 0,9% de NaCl, no adsorbe sustancialmente a la relaxina H2. Un volumen de descarga de 10 ml a través del filtro de nylon RoweFil120 era adecuado cuando se utiliza 5% de dextrosa.

- 20 [0047] Las mediciones de potencial (zeta) en la superficie tanto de las proteínas como de los filtros probados sólo pueden explicar en parte algunas de las propiedades de adsorción observadas. Por ejemplo, el filtro neutro Hospira LifeShield® PSE, que adsorbe fuertemente en una solución de glucosa al 5%, resultó soportar una carga negativa fuerte, lo que explica la adsorción de las proteínas con carga positiva investigadas. En solución salina, sin embargo, el gran excedente de iones podría conducir a enmascaramiento de la
25 carga de la superficie real, lo que resulta en una carga total menos negativa y por tanto, menos atractivo para las proteínas con carga positiva.

REIVINDICACIONES

1. Un método de administración de una proteína terapéutica cargada positivamente con una línea intravenosa periférica que comprende un filtro intravenoso en línea en el que el filtro se elige de un filtro B. Braun Perifix, un filtro de vida extendida Baxter
5 de 0,2 micras de alta presión, un Codan IV STAR Plus 5, un Pall Nanodyne ELD, una Pall Posidyne ELD, un RoweMed RoweFil de nylon 120 y un Terumo TF-SW231H.
2. El método de la reivindicación 1, en el que el filtro es un filtro B. Braun Perifix.
3. El método de la reivindicación 1, en el que el filtro es un filtro de vida extendida de
10 0,2 micras de alta presión de Baxter
4. El método de la reivindicación 3 en el que el conjunto de extensión del filtro de vida extendida de 0,2 micras de alta presión de Baxter es 2C8671o es un conjunto de extensión 2H5660.
5. El método de la reivindicación 1, en el que el filtro es un filtro Codan IV STAR Plus
15 5.
6. El método de la reivindicación 5 en el que el filtro Codan IV STAR Plus 5 es Codan 76.3402.
7. El método de la reivindicación 1, en el que el filtro es un Pall Nanodyne ELD.
8. El método de la reivindicación 7 en el que el filtro Pall Nanodyne ELD es un Pall
20 Nanodyne ELD96LLCE.
9. El método de la reivindicación 1, en el que el filtro es un filtro Pall Posidyne ELD.
10. El método de la reivindicación 9 en el que el filtro Pall Posidyne ELD es un filtro Pall Posidyne ELD96LL, Pall Posidyne ELD96LLC o Pall Posidyne ELD96LYL.
11. El método de la reivindicación 1, en el que el filtro es un filtro RoweMed RoweFil de
25 Nylon 120.

12. El método de la reivindicación 11 en el que el filtro RoweMed RoweFil de Nylon 120 es un RoweMed AG A-2356.
13. El método de la reivindicación 1, en el que el filtro es un filtro TF-SW231H Terumo.
14. El método de la reivindicación 1, en el que la proteína terapéutica está presente en una bolsa de infusión que contiene dextrosa estéril o solución salina estéril.
15. El método de la reivindicación 1, en el que la línea de infusión y el filtro en línea se vacían con hasta aproximadamente 30 ml de la solución de proteína terapéutica de la bolsa intravenosa.
16. El método de la reivindicación 15, en el que la línea de infusión y el filtro en línea se vacían con hasta aproximadamente 20 ml de la solución de proteína terapéutica de la bolsa intravenosa.
17. El método de la reivindicación 16, en el que la línea de infusión y el filtro en línea se vacían con hasta aproximadamente 15 ml de la solución de proteína terapéutica de la bolsa intravenosa.
18. El método de la reivindicación 17, en el que la línea de infusión y el filtro en línea se vacían con hasta aproximadamente 10 ml de la solución de proteína terapéutica de la bolsa intravenosa.
19. El método de la reivindicación 1, en el que la proteína terapéutica cargado positivamente es relaxina H2.
20. Un método de preparación de un conjunto de infusión para la administración de una proteína terapéutica cargada positivamente con una línea intravenosa periférica que comprende un filtro intravenoso neutro o cargado positivamente en línea en el que el filtro se elige de un filtro B. Braun Perifix, un filtro de vida extendido Baxter de 0,2 micras de alta presión , un filtro Codan IV STAR Plus 5, un filtro Pall Nanodyne ELD, un filtro Pall Posidyne ELD, un filtro RoweMed RoweFil de nylon 120 y un filtro Terumo TF-SW231H.

RESUMEN

En una instalación de cuidado intensivo, es altamente deseable el inicio rápido de los efectos terapéuticos del medicamento. La invención proporciona una línea de filtros adecuados para la entrega rápida de una proteína terapéutica con carga positiva a través de la administración intravenosa.

5