



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 243 257**

⑤① Int. Cl.7: **A61K 39/395**

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **00925790 .8**

⑧⑥ Fecha de presentación : **30.03.2000**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1171160**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **16.01.2002**

⑤④ Título: **Método y medios para tratar el síndrome post-polio.**

③⑩ Prioridad: **01.04.1999 US 285125**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.12.2005**

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.12.2005**

⑦③ Titular/es: **Xepol AB.**  
**Box 625**  
**194 26 Upplands-Väsby, SE**

⑦② Inventor/es: **Gonzalez, Henrik y**  
**Borg, Kristian**

⑦④ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

**ES 2 243 257 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Método y medios para tratar el síndrome post-polio.

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso de gamma-globulina para la fabricación de un medicamento para tratar el síndrome post-polio (PPS).

**10 Antecedentes de la invención**

El síndrome post-polio (PPS) es una condición encontrada en personas que han tenido una infección por poliomyelitis previamente en su vida. El PPS aparece después de un largo período estable de varias décadas tras una infección por polio aguda. Generalmente se caracteriza por debilidad muscular, atrofia muscular, fatiga muscular y dolor incrementados o nuevos. La causa del PPS no se ha establecido todavía. La autopsia de pacientes con PPS que murieron de otras enfermedades revela células inflamatorias en la médula espinal. Además, se ha observado que se producen cambios inflamatorios no específicos en su fluido cerebroespinal.

Se han propuesto varios mecanismos para la patogénesis del PPS, incluyendo desgaste de neuronas motrices debido al envejecimiento o restos persistentes de poliovirus, y una inmunorrespuesta activada.

Spector, S. A. y otros (Infections in Medicine, 1997, 14, 462-478) dan una vista general sobre Conceptos y Tratamientos del PPS. Se sugiere que la desregulación inmunitaria o la persistencia de la infección por polio crónica representan un papel en el PPS y que es más probable que el desgaste de neuronas motrices sea el resultado de disfunción metabólica. Por otra parte, se presenta que estudios clínicos que usan factor de crecimiento similar a insulina 1 o interferón recombinante alfa-2 no han demostrado ninguna mejora consistente en los niveles de fatiga, aunque en casos individuales pueden obtenerse algunos beneficios para pacientes con PPS.

Aunque no existe un tratamiento curativo del PPS, el dolor relacionado con PPS puede aliviarse, aunque no muy eficazmente, administrando analgésicos. Existe así una gran necesidad de un método para tratar el PPS.

**Objetivos de la invención**

Un objetivo de la invención es proporcionar un medicamento para tratar PPS.

Objetivos adicionales de la invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción.

**Sumario de la invención**

La invención se basa en el hallazgo de que los pacientes con PPS muestran niveles anormalmente incrementados de complejo principal de histocompatibilidad (MHC) que expresa niveles de m-RNA de interleuquina-4 (IL-4) en su fluido cerebroespinal (CSF), en particular, pero también niveles anormalmente incrementados de m-RNA de interleuquina-10 (IL-10), m-RNA de gamma-interferón (IF $\gamma$ ) y m-RNA de factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). Estos niveles difieren significativamente de forma estadística de los encontrados en voluntarios sanos. Esto indica que habría una inflamación en curso en el CSF de pacientes con PPS. Otros hallazgos de los inventores indican además que la inflamación en pacientes con PPS está restringida al CSF.

La IL-4 es una citoquina inflamatoria producida por células que presentan antígeno y células cooperadoras T tipo 2. La IL-4 es un mediador entre linfocitos T y linfocitos B implicados en la estimulación de anticuerpos y/o inmunidad mediada por anticuerpos, potenciada por el sistema del complemento y PMNs. Las interacciones complicadas entre células inflamatorias y también entre diferentes mediadores en la cascada inflamatoria no se entienden completamente. Cuando estos mediadores actúan dentro del sistema nervioso central, la interpretación es complicada por el hecho de que el CNS difiere inmunológicamente de otros órganos y tejidos periféricos. Normalmente, la barrera cerebro-sangre permite que pasen solo unas pocas células inmunocompetentes, restringiendo incluso el paso de anticuerpos e inmunomediadores. Las células T en la circulación periférica pueden alcanzar el CNS solo si se activan. Las células T no tienen que activarse contra un antígeno específico para pasar la barrera. Este mecanismo llamado "supervivencia inmunitaria" permite a las células T encontrar antígenos o patógenos específico en el CNS y a continuación activarse específicamente. Las células del CNS también muestran baja expresión de antígenos de histocompatibilidad principal del MHC. En el CNS, la expresión del MHC podría así inducirse por trauma, infecciones o reacciones autoinmunes.

En pacientes con PPS los inventores encontraron cantidades anormales de células mononucleares que expresaban mRNA para IL-4, indicando una inmunorrespuesta anormal pero también de células que expresan niveles anormalmente incrementados de m-RNA de IL-10, m-RNA de IF $\gamma$  y m-RNA de TNF $\alpha$ . Sin embargo, no se encontró que otros parámetros neuroinflamatorios, tales como el índice de IgG, la proteína del CSF, la relación de CSF/albúmina de suero y los conteos de células del CSF totales, se desviaran de los normales en los mismos pacientes. Esto indica un desequilibrio inmunológico crónico apoyado por restos persistentes de una vieja infección por poliomyelitis como, por ejemplo, poliovirus mutado. Los conteos anormales de células T que expresan mRNA que codifica para IL-4, pero

## ES 2 243 257 T3

también células T que expresan m-RNA que codifica para IL-10, IF $\gamma$  y TNF $\alpha$ , podrían indicar tal infección persistente por virus de poliomielitis y un proceso inflamatorio crónico resultante de la misma.

5 Sin embargo, estos hallazgos no impiden que los episodios presentados del estado de salud en deterioro de pacientes con PPS puedan deberse a otros sucesos, tales como una infección por un virus distinto del virus de la poliomielitis. Tal infección podría activar no específicamente células T, permitiéndolas entrar en el CNS. Podrían activarse antigénicamente más específicamente, dirigiéndose su acción contra células del cuerno anterior de la médula espinal. De nuevo, los resultados podrían ser un proceso inflamatorio crónico.

10 Aunque estos hallazgos e hipótesis solo se dan para explicación y no debe considerarse que limiten la presente invención de ningún modo, indujeron a los presentes inventores a concebir un tratamiento inmunomodulador para pacientes con síndrome post-polio.

15 De acuerdo con la presente invención se describe el uso de gamma-globulina para la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente que sufre síndrome post-polio (PPS), que comprende la administración intravenosa, intramuscular o subcutánea. Preferiblemente, la administración es intravenosa. Se prefiere que la gamma-globulina sea en particular gamma-globulina "normal", esto es, gamma-globulina producida a partir de plasma humano recogido de un gran número de donantes y reunido antes de la fraccionación.

20 Se prefiere que la dosis diaria de gamma-globulina sea de 0,01 g/kg/día a 1,0 g/kg/día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 g-0,4 g/kg/día. Una dosis diaria simple preferida comprende de 0,5 g a 50,0 g de gamma-globulina. Se prefiere que el período de tratamiento sea de 1 a 6 días, o incluso hasta dos semanas. Después de un período libre de tratamiento puede seguir un segundo período de tratamiento, etc. Preferiblemente, el período libre de tratamiento es al menos un día, más preferiblemente al menos tres días, lo más preferiblemente al menos dos semanas. De acuerdo con la invención, se describe así un esquema de tratamiento que comprende una pluralidad de períodos de tratamiento interrumpidos por períodos libres de tratamiento de una duración combinada preferiblemente mayor que la de los períodos de tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento continuo que se extiende a lo largo de períodos de tiempo más largos, tales como un mes o más, o incluso de un tratamiento ininterrumpido de toda la vida.

30 La invención se describirá ahora con más detalle mediante referencia a una modalidad preferida pero no limitativa.

### Descripción de modalidades preferidas

35 Ejemplo 1

*Datos de laboratorio no específicos para PPS de pacientes con PPS y controles sanos*

40 Criterios de inclusión: Pacientes con PPS con niveles elevados de MNC con expresión de mRNA que codifica para IL-4 y/u otras citoquinas. Criterios de exclusión: Deficiencia de IgA selectiva. El grupo de PPS comprendía 13 pacientes que se comparaban con un grupo de 7 voluntarios sanos.

45 Se obtuvo sangre periférica (PB) de una muestra de sangre venosa y CSF mediante punción lumbar. Para ambos grupos, se realizó electroforesis del plasma y los niveles de alfa-1-antitripsina, orosomucoide, haptoglobina, IgA, IgG, IgM y factores del complemento 3 y 4 (como C3d) se midieron en sangre periférica. Se calculó la relación CSF/suero para albúmina e IgG. El patrón electroforético del CSF se examinó mediante enfoque isoelectrico y el del plasma mediante electroforesis.

#### *Resultados*

50 *Conteos de células.* La Tabla 1 lista el número de leucocitos mononucleares, leucocitos polimorfonucleares y glóbulos rojos en el CSF. *Otros datos de laboratorio.* Datos de laboratorio no específicos para PPS para todos los pacientes y controles se dan en la Tabla 2: índice de IgG en plasma; contenido de proteína de CSF; activación del sistema del complemento mediante C3-C4 en plasma; presencia de las mismas bandas oligoclonales en plasma y CSF; daño a la barrera sangre-cerebro.

60 Doce de 13 pacientes con PPS tenían una barrera sangre-cerebro normal. El paciente restante (Nº 8) tenía una barrera sangre-cerebro ligeramente deteriorada confirmada por una relación de CSF/albúmina elevada. Ninguno de los pacientes con PPS o los controles tenía factores del complemento C3, C4 o C3d elevados. Tres de los pacientes con PPS tenían bandas de Ig-G oligoclonales en su CSF acompañadas por bandas similares en su plasma. Estas bandas oligoclonales se interpretaron como debidas a una reacción inflamatoria no específica. Seis de los pacientes con PPS pero también dos de los controles tenían niveles ligeramente elevados de proteína en CSF, que es un signo de inflamación no específica, pero ninguno de ellos tenía un índice de IgG anormal.

65

## ES 2 243 257 T3

### Ejemplo 2

*Datos específicos para PPS de pacientes con PPS. Comparación de niveles de marcadores de inflamación en pacientes con PPS y voluntarios sanos*

El grupo de PPS comprendía los pacientes N° 1-7 del Ejemplo 1 que se comparaban con los siete voluntarios sanos del mismo ejemplo.

La PB y el CSF de los pacientes se analizaron mediante hibridación *in situ* (ISH), que es un método más específico para detectar la expresión de mRNA de citoquina. La ISH permite el examen de mRNA de citoquina que se expresa en células mononucleares de sangre y CSF. La ISH se realizó de acuerdo con A. Dagerlind y otros, *Sensitive mRNA detection using unfixed tissue: combined radioactive and non-radioactive in situ hybridization histochemistry*, *Histochemistry* 1992, 39-49. Partes alícuotas que contenían  $5 \times 10^4$  linfocitos de PB o  $10 \times 10^3$  células del CSF se secaron sobre portaobjetos de microscopio Super Frost (Menzel-Glazer, Kebo Lab, Estocolmo, Suecia).

Una mezcla de sondas oligonucleotídicas sintéticas (para la expresión de IL-4, IL-10, IFN $\gamma$  y TNF $\alpha$ , respectivamente; Scandinavian Gene Synthesis, Köping, Suecia) se marcó en su extremo 3' con desoxiadenosina-5'- $\alpha$ -(tio)-trifosfato ( $^{35}\text{S}$ ) (Dupont Scandinavia AB, Estocolmo, Suecia) usando desoxinucleotidil transferasa terminal (Amersham International, Little Chalfont, Reino Unido). Una mezcla de sondas complementarias a la hebra antisentido de cada citoquina se usó como control negativo. La hibridación se realizó durante 16-18 horas a 42°C con  $10^6$  CPM de sonda marcada por 100  $\mu\text{l}$  de mezcla de hibridación que contenía 50% de formaldehído, 4 x tampón de SSC, 1 x solución de Denhart (0,02% en peso de cada uno de polivinilpirrolidona (Sigma, Poole, Reino Unido), albúmina de suero bovino y Ficoll (Sigma), 1% de sarcosilo (Sigma), tampón de fosfato 0,02M, pH 7,0, 10% de sulfato de dextrano (Pharmacia, Uppsala, Suecia), 500  $\mu\text{g/ml}$  de DNA de esperma de salmón desnaturalizado térmicamente (Sigma) y ditiotreitól 200 mM (Sigma). Durante la hibridación los portaobjetos se enjuagaron cuatro veces durante 15 minutos a 55°C en 1 x SSC y se deshidrataron aplicando un gradiente de etanol (65%  $\rightarrow$  95%) y se secaron al aire. Los portaobjetos se sumergieron en emulsión Kodak NTB2 (Kodak) diluida 1:1 con agua destilada a una temperatura de 4°C durante 2 semanas. Después de revelar en revelador Kodak D 19 los portaobjetos se tiñeron con violeta de cresilo (Sigma) y se montaron con Entellan<sup>TM</sup> (Merck, Darmstadt, Alemania). A los portaobjetos se les asignó un código y se evaluaron mediante microscopía óptica. Las células con más de 10 granos de plata autorradiográficos se consideraban como células que expresaban mRNA de citoquina. El análisis de IHS se llevó a cabo con las mismas sondas al mismo tiempo para ambos grupos.

#### *Análisis estadístico*

Las diferencias en los números de células para cada citoquina registrados en pacientes con PPS y controles sanos se probaron con respecto a la significación con una prueba de rangos con signos de Wilcoxon no paramétrica.

#### *Resultados*

Datos específicos para PPS obtenidos en estos experimentos se listan en las Tablas 3-6.

Todos excepto uno (paciente N° 4) de los siete pacientes con PPS tenían valores anormales de células T que producían IL-4 en el CSF (Tabla 3) pero ninguno de los controles. Tres de los pacientes con PPS tenían valores anormales de células T que producían IL-4 en CSF (Tabla 4). Todos los pacientes excepto uno (paciente N° 4) tenían valores anormales de células que producían IFN $\gamma$  en CSF (Tabla 5) pero solo un control (voluntario N° 2) tenía un valor anormal. Cuatro de los pacientes con PPS tenían valores anormales de TNF $\alpha$  en CSF (Tabla 6).

#### *Conclusiones*

En comparación con los controles había niveles significativamente ( $p < 0,02$ ) superiores de IL-4 en el grupo de PPS, mientras que IL-10, INF $\gamma$  y TNF $\alpha$  mostraban una tendencia, aunque no una estadísticamente significativa, hacia niveles superiores. Los niveles elevados de MNC que expresa mRNA para citoquinas en el CSF no son paralelos en PB. Los sujetos sanos no tienen niveles incrementados de MNCs que expresan mRNA para citoquinas en CSF. Por lo tanto, la IL-4 en CSF es el marcador de preferencia para PPS. Los resultados indican que IL-10, INF $\gamma$  y TNF $\alpha$  también son marcadores de PPS útiles.

### Ejemplo 3

*Analgesia producida en dos pacientes con PPS mediante la administración intravenosa de gamma-globulina*

Dos pacientes (mujeres, 79 y 67 años de edad) con una infección por polio documentada previa en su vida y que cumplían los criterios de PPS de acuerdo con Halstead y Rossi y los criterios de disfunción muscular post-polio de acuerdo con Borg se trataron con gamma-globulina intravenosa (Gammagard<sup>TM</sup> Baxter). La paciente mayor recibía una sola dosis de 20 g de gamma-globulina mientras que la paciente más joven recibía tres dosis diarias consecutivas de 30 g cada una. La indicación para la que se trataban era disfunción neuromuscular progresiva y dolor que se incrementa a lo largo del tiempo. El efecto del tratamiento se evaluó dos semanas después del comienzo. Ambas

## ES 2 243 257 T3

pacientes presentaban dolor reducido. Una de las pacientes mostraba función neuromuscular mejorada cuando se probaba por medio de una determinación cuantitativa de la fuerza muscular.

### Ejemplo 4

5

*Composiciones de gamma-globulina para administración intravenosa, intramuscular y subcutánea para el tratamiento de PPS*

10 Composiciones de gamma-globulina "normales" útiles son conocidas en la técnica. La composición usada en el Ejemplo 3 es Gammagard™ S/D (Baxter Medical AB, Kista, Suecia). Se produce a partir de plasma mediante una técnica de fraccionación con alcohol de Cohn ligeramente modificada a partir de plasma recogido de donantes norteamericanos. Contiene un amplio espectro de anticuerpos de IgG "normales" de los que al menos 98% está en una forma monómera o dímera. Gammagard S/D se reconstituye a partir de sustancia secada por congelación que comprende IgG, glicina, cloruro sódico, monohidrato de glucosa, albúmina humana y polietilenglicol mediante la adición de agua como portador farmacéutico. Las composiciones de gamma-globulina también pueden tomar la forma de soluciones acuosas, tales como Gammanorm™ (Pharmacia & Upjohn Sverige AB, Estocolmo; a partir del plasma recogido de donantes escandinavos) para la administración intramuscular o subcutánea. Es ventajoso proporcionar jeringas de una sola dosis precargadas con gamma-globulina, en particular para el autotratamiento del PPS.

20

TABLA 1

25

Conteo total† de células sanguíneas en fluido cerebroespinal de pacientes con síndrome post-polio			
Paciente N°	Leucocitos mononucleares	Leucocitos polimofonucleares	Glóbulos rojos*
01	2	0	8
30 02	4	0	14
03	0	0	87
04	0	0	0
05	0	2	450
35 06	0	0	179
07	4	2	27
08	2	0	452
09	0	0	14
40 10	0	0	261
11	0	0	3
12	8	4	8250
Controles**			
45 01	0	0	0
02	0	0	3
03	2	0	0
50 04	4	0	0
05	0	0	0
06	1	0	14
07	1	0	0

55

\* La presencia de glóbulos rojos en CSF se debe a que la muestra extraída de CNF para conteos de glóbulos rojos era la primera durante la punción lumbar. En personas con una historia de punción lumbar de polio, a menudo es un problema debido a escoliosis severa; el sangrado afecta en particular a los primeros pocos mililitros extraídos.

\*\* Los controles son sujetos de control sanos.

60

† Los conteos de células son número de células contadas x 10<sup>6</sup>/l de fluido

65

## ES 2 243 257 T3

TABLA 2

Datos de laboratorio para pacientes con PPS y controles					
Paciente N° sexo/edad	Índice de IgG	Proteína de CSF	Actividad de C	Electroforesis	Daño a la barrera
01 M-78	0,42	0,40	0	sí	0
02 F-58	0,52	0,38	0	0	0
03 F-57	0,42	0,38	0	0	0
04 M-37	0,45	0,34	0	sí	0
05 F-54	0,49	0,54	0	0	0
06 F-67	0,42	0,48	0	0	0
07 M-70	0,48	0,55	0	sí	0
08 M-68	0,47	0,77	0	0	sí
09 F-55	0,45	0,48	0	0	0
10 M-76	0,52	0,53	0	0	0
11 M-54	0,45	0,59	0	0	0
12 M-31	0,52	0,52	0	0	0
13 M-54	0,42	0,48	0	0	0
Controles					
01 F-44	0,53	0,50	0	0	0
02 M-72	0,44	0,61	0	0	0
03 F-43	0,46	0,31	0	0	0
04 M-45	0,76	0,72	0	0	sí
05 M-23	0,46	0,21	0	0	0
06 F-47	0,62	0,38	0	0	0
07 F-52	0,52	0,49	0	0	0

Los controles son sujetos de control sanos. Los conteos de células son número de células contadas x 10<sup>6</sup>/l de fluido. Intervalo de referencia del índice de IgG: 0,35-0,70. Proteína de CSF = contenido de proteína del CSF; intervalo de referencia: 0,12-0,50 g/litros. Actividad de C = análisis de activación del sistema del complemento mediante C3-C4. Electroforesis = electroforesis del plasma; enfoque isoeléctrico de CSF; 0 = sin patrón patológico en plasma o CSF. Sí = bandas oligoclonales similares presentes en plasma y CSF. Daño a la barrera: signos de ligero daño a la barrera sangre-cerebro.

TABLA 3

Número de leucocitos mononucleares (MNC) que expresan mRNA que codifica para IL-4 por litro de fluido x 10 <sup>5</sup>				
Paciente N°	PB de PPS*	CSF de PPS**	PB de Control†	CSF de Control†
01	0	240	2	0
02	2	200	0	0
03	2	140	4	0
04	0	0	0	0
05	4	100	0	0
06	4	80	0	0
07	6	140	0	0

\* MNC en sangre periférica de pacientes con PPS.

\*\* MNC en CSF de pacientes con PPS.

† MNC en sangre periférica de controles. † MNC en CSF de controles. La prueba de rangos con signos de Wilcoxon muestra una significación estadística entre conteos de células en CSF que expresan mRNA que codifica para IL-4 (p<0,05).

## ES 2 243 257 T3

TABLA 4

Número de leucocitos mononucleares (MNC) que expresan mRNA que codifica para IL-10 por litro de fluido x 10 <sup>5</sup>				
Paciente N°	PB de PPS*	CSF de PPS**	PB de Control†	CSF de Control†
01	0	0	0	0
02	10	140	8	0
03	2	20	6	0
04	2	0	4	0
05	4	0	2	0
06	4	0	2	0
07	6	20	2	0

\* MNC en sangre periférica de pacientes con PPS.

\*\* MNC en CSF de pacientes con PPS.

† MNC en sangre periférica de controles. † MNC en CSF de controles.

TABLA 5

Número de leucocitos mononucleares (MNC) que expresan mRNA que codifica para IFN- $\gamma$ por litro de fluido x 10 <sup>5</sup>				
Paciente N°	PB de PPS*	CSF de PPS**	PB de Control†	CSF de Control†
01	0	100	0	0
02	2	160	4	40
03	2	0	4	0
04	0	40	0	0
05	2	40	2	0
06	6	20	0	0
07	2	40	2	0

\* MNC en sangre periférica de pacientes con PPS.

\*\* MNC en CSF de pacientes con PPS.

† MNC en sangre periférica de controles. † MNC en CSF de controles.

TABLA 6

Número de leucocitos mononucleares (MNC) que expresan mRNA que codifica para TNF- $\alpha$ por litro de fluido x 10 <sup>5</sup>				
Paciente N°	PB de PPS*	CSF de PPS**	PB de Control†	CSF de Control†
01	4	100	4	0
02	20	200	0	0
03	8	40	0	0
04	4	0	0	0
05	2	0	4	0
06	0	0	2	0
07	4	60	0	0

\* MNC en sangre periférica de pacientes con PPS.

\*\* MNC en CSF de pacientes con PPS.

† MNC en sangre periférica de controles. † MNC en CSF de controles.

## ES 2 243 257 T3

### REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de gamma-globulina para la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente que sufre síndrome post-polio (PPS), que comprende la administración intravenosa, intramuscular o subcutánea de una cantidad farmacológicamente eficaz de gamma-globulina.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la gamma-globulina es gamma-globulina normal.
- 10 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la gamma-globulina se administra en una cantidad de 0,01 g/kg/día a 1,0 g/kg/día.
4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el tratamiento es un tratamiento de una vez al día que comprende un período de tratamiento de 1 a 6 días.
- 15 5. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el tratamiento es un tratamiento de una vez al día que comprende un período de tratamiento de al menos una semana.
6. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el tratamiento comprende el tratamiento diario durante un primer período de tratamiento y un segundo período de tratamiento, siendo interrumpidos dichos períodos de tratamiento por un período libre de tratamiento.
- 20 7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el período libre de tratamiento es más prolongado que los períodos de tratamiento primero y segundo en combinación.
- 25 8. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el agente se administra en forma de dosis simples que comprenden de 0,5 g a 50,0 g de gamma-globulina.
9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el agente se administra en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 30 10. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la gamma-globulina se administra en una cantidad de 0,1 g/kg/día a 0,4 g/kg/día.
- 35 11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la administración es intravenosa.
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicha dosis simple está precargada en una jeringa desechable.
13. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la administración es intravenosa.

40

45

50

55

60

65