



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 761**

51 Int. Cl.:  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE REIVINDICACIONES DE SOLICITUD  
DE PATENTE EUROPEA

T1

96 Número de solicitud europea: **01988466 .7**

96 Fecha de presentación de la solicitud: **26.10.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1381432**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2004**

30 Prioridad: **09.04.2001 US 282614 P**  
**18.10.2001 US 330404 P**  
**25.10.2001 US 35397**

43 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**08.11.2011**

46 Fecha de publicación de la traducción de las  
reivindicaciones: **08.11.2011**

71 Solicitante/s:  
**NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS, Inc.**  
**4560 Horton Street**  
**Emeryville, California 94608, US**

72 Inventor/es: **Choe, Minna;**  
**Babuka, Susan;**  
**Shirley, Bret, A. y**  
**Tellers, Melanie**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

54 Título: **Formulaciones exentas de HSA de interferón- $\beta$ .**

ES 2 367 761 T1

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica estabilizada exenta de HSA que comprende interferón-beta (IFN- $\beta$ ) sustancialmente monómero o una variante biológicamente activa de este solubilizada en una formulación de concentración iónica baja, en donde dicha formulación de concentración iónica baja es una solución que comprende un tampón en una cantidad suficiente para mantener el pH de dicha composición dentro de más o menos 0,5 unidades de un pH especificado, donde el pH especificado es de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 5,0, teniendo dicha formulación una concentración iónica que no es mayor de aproximadamente 20 mM.

2. La composición de la reivindicación 1, en donde dicho tampón está presente en una concentración de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 20 mM.

3. La composición de la reivindicación 1, en donde dicho tampón está presente en una concentración de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM.

4. La composición de la reivindicación 3, en donde dicho tampón está presente en una concentración de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 10 mM.

5. La composición de la reivindicación 4, en donde dicho tampón está presente en una concentración de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 7 mM.

6. La composición de la reivindicación 5, en donde dicho tampón está presente en una concentración de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 5 mM.

7. La composición de la reivindicación 6, en donde dicho tampón está presente en una concentración de aproximadamente 5 mM.

8. La composición de cualquier reivindicación anterior, en donde el tampón se selecciona de: glicina; ácido aspártico; succinato de sodio; citrato; formiato; acetato; ácido glutámico; histidina; imidazol; y fosfato.

9. La composición de la reivindicación 8, en donde el tampón es glicina.

10. La composición de la reivindicación 8, en donde el tampón es citrato.

11. La composición de la reivindicación 8, en donde el tampón es acetato.

12. La composición de la reivindicación 8, en donde el tampón es formiato.

13. La composición de la reivindicación 8, en donde el tampón es histidina.

14. La composición de la reivindicación 8, en donde el tampón es succinato de sodio.

15. La composición de cualquier reivindicación anterior, en donde la concentración iónica de dicha formulación está determinada exclusivamente por la concentración de tampón.

16. La composición de la reivindicación 15, en donde la formulación no contiene especies iónicas adicionales.

17. La composición de cualquier reivindicación anterior, en donde el pH especificado es de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 4,5.

18. La composición de la reivindicación 17, en donde el pH especificado es de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 4,0.

19. La composición de la reivindicación 18, en donde el pH especificado es de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 4,0.

20. La composición de la reivindicación 19, en donde el pH especificado es aproximadamente 4,0.

21. La composición de cualquier reivindicación anterior, en donde la formulación comprende un agente tonificante no iónico en una cantidad suficiente para hacer la formulación isotónica con los fluidos corporales.

22. La composición de la reivindicación 21, en donde el agente tonificante no iónico es un monosacárido aldosa o cetosa.

23. La composición de la reivindicación 21, en donde el agente tonificante no iónico es un disacárido.

24. La composición de la reivindicación 21, en donde el agente tonificante no iónico es un alditol.

25. La composición de la reivindicación 23, en donde el agente tonificante no iónico es trehalosa.

26. La composición de la reivindicación 23, en donde el agente tonificante no iónico es sacarosa.

27. La composición de la reivindicación 26, en donde el agente tonificante no iónico es manitol.

28. La composición de la reivindicación 21, en donde el agente tonificante no iónico es trehalosa, sacarosa, manitol o una combinación de estos.

29. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 28, en donde el agente tonificante no iónico está presente en una concentración de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%.

30. La composición de la reivindicación 29, en donde el agente tonificante no iónico es trehalosa o sacarosa en una concentración de aproximadamente 8% a aproximadamente 10% en peso por volumen.

31. La composición de la reivindicación 29, en donde el agente tonificante no iónico es manitol en una concentración de aproximadamente 4% a aproximadamente 6% en peso por volumen.

32. La composición de la reivindicación 31, en donde el agente tonificante no iónico es manitol en una concentración de aproximadamente 5% en peso por volumen.

33. La composición de cualquier reivindicación anterior, en donde el IFN- $\beta$  es IFN- $\beta$  humano.

34. La composición de cualquier reivindicación anterior, en donde el IFN- $\beta$  está glicosilado.

35. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en donde el IFN- $\beta$  no está glicosilado.

36. La composición de cualquier reivindicación anterior, en donde el IFN- $\beta$  está enlazado covalentemente con polietilenglicol.

37. La composición de cualquier reivindicación anterior, en donde el IFN- $\beta$  está producido recombinantemente.

38. La composición de la reivindicación 37, en donde el IFN- $\beta$  se produce por cultivo de una célula hospedadora transformada con un vector de expresión que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido IFN- $\beta$ , y en donde la célula hospedadora es procariota.

39. La composición de la reivindicación 37, en donde el IFN- $\beta$  se produce por cultivo de una célula hospedadora transformada con un vector de expresión que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido IFN- $\beta$ , y en donde la célula hospedadora es eucariota.

40. La composición de la reivindicación 39, en

donde la célula hospedadora es una célula de levadura.

41. La composición de la reivindicación 39, en donde la célula hospedadora es una célula de insecto.

42. La composición de la reivindicación 39, en donde la célula hospedadora es una célula de mamífero.

43. La composición de cualquier reivindicación anterior, en donde el IFN- $\beta$  está presente en una concentración de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 20,0 mg/ml.

44. La composición de la reivindicación 43, en donde el IFN- $\beta$  está presente en una concentración de aproximadamente 0,015 mg/ml a aproximadamente 12,5 mg/ml.

45. La composición de la reivindicación 43, en donde el IFN- $\beta$  está presente en una concentración de aproximadamente 0,025 mg/ml a aproximadamente 10,0 mg/ml.

46. La composición de la reivindicación 43, en donde el IFN- $\beta$  está presente en una concentración de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 8,0 mg/ml.

47. La composición de la reivindicación 43, en donde el IFN- $\beta$  está presente en una concentración de aproximadamente 0,075 mg/ml a aproximadamente 6,0 mg/ml.

48. La composición de la reivindicación 43, en donde el IFN- $\beta$  está presente en una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 4,0 mg/ml.

49. La composición de cualquier reivindicación anterior, en donde la composición incluye EDTA o una de sus sales.

50. La composición de la reivindicación 49, en donde la composición incluye EDTA disódico.

51. La composición de cualquier reivindicación anterior, en donde la composición incluye un agente tensioactivo no iónico.

52. La composición de la reivindicación 51, en donde el agente tensioactivo no iónico es un éster de polioxietileno-sorbitol.

53. La composición de la reivindicación 51, en donde el agente tensioactivo no iónico es polisorbato 80.

54. La composición de la reivindicación 51, en donde el agente tensioactivo no iónico es polisorbato 20.

55. La composición de la reivindicación 51, en donde el agente tensioactivo no iónico es un éster polioxipileno-polioxietileno.

56. La composición de la reivindicación 51, en donde el agente tensioactivo no iónico es Pluronic F68.

57. La composición de la reivindicación 51, en donde el agente tensioactivo no iónico es Pluronic F127.

58. La composición de la reivindicación 51, en donde el agente tensioactivo no iónico es un polioxietileno-alcohol.

59. La composición de cualquier reivindicación anterior, en donde la composición se almacena en una jeringuilla prellenada, lista para ser utilizada.

60. La composición de cualquier reivindicación

anterior, en donde la composición tiene una vida útil de al menos 6 meses cuando se almacena a 2-8°C.

61. La composición de la reivindicación 60, en donde la composición tiene una vida útil de al menos 12 meses cuando se almacena a 2-8°C.

62. La composición de la reivindicación 60, en donde la composición tiene una vida útil de al menos 18 meses cuando se almacena a 2-8°C.

63. La composición de la reivindicación 60, en donde la composición tiene una vida útil de al menos 20 meses cuando se almacena a 2-8°C.

64. La composición de la reivindicación 60, en donde la composición tiene una vida útil de al menos 22 meses cuando se almacena a 2-8°C.

65. La composición de la reivindicación 60, en donde la composición tiene una vida útil de al menos 24 meses cuando se almacena a 2-8°C.

66. La composición de cualquier reivindicación anterior, para uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

67. La composición de cualquier reivindicación anterior, en donde la composición se administra por inyección.

68. La composición de la reivindicación 67, en donde la composición se administra por inyección subcutánea.

69. Un método para aumentar la solubilidad de interferón-beta (IFN- $\beta$ ) o una variante biológicamente activa de este en una composición farmacéutica en ausencia de seroalbúmina humana, comprendiendo dicho método preparar dicha composición con una formulación de baja concentración iónica, en donde dicha formulación de baja concentración iónica es una solución que comprende un tampón en una cantidad suficiente para mantener el pH de dicha composición dentro de más o menos 0,5 unidades de un pH especificado, donde el pH especificado es de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 5,0, teniendo dicha formulación una concentración iónica que no es mayor de aproximadamente 20 mM, e incorporar dicho IFN- $\beta$  o variante biológicamente activa de este en dicha composición.

70. El método de la reivindicación 69, en donde la composición es una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 68.

71. Un método para preparar una composición farmacéutica exenta de HSA que comprende interferón-beta (IFN- $\beta$ ) sustancialmente monómero, comprendiendo dicho método preparar dicha composición con una formulación de baja concentración iónica, en donde dicha formulación de baja concentración iónica es una solución que comprende un tampón en una cantidad suficiente para mantener el pH de dicha composición dentro de más o menos 0,5 unidades de un pH especificado, en donde el pH especificado es de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 5,0, teniendo dicha formulación una concentración iónica que no es mayor de aproximadamente 20 mM, e incorporar dicho IFN- $\beta$  o variante biológicamente activa de este en dicha composición.

72. El método de la reivindicación 71, en el cual la composición es una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 68.

73. Una composición farmacéutica producida de acuerdo con el método de la reivindicación 71.

## Solubilidad de IFN-Beta-1b en soluciones de cloruro sódico

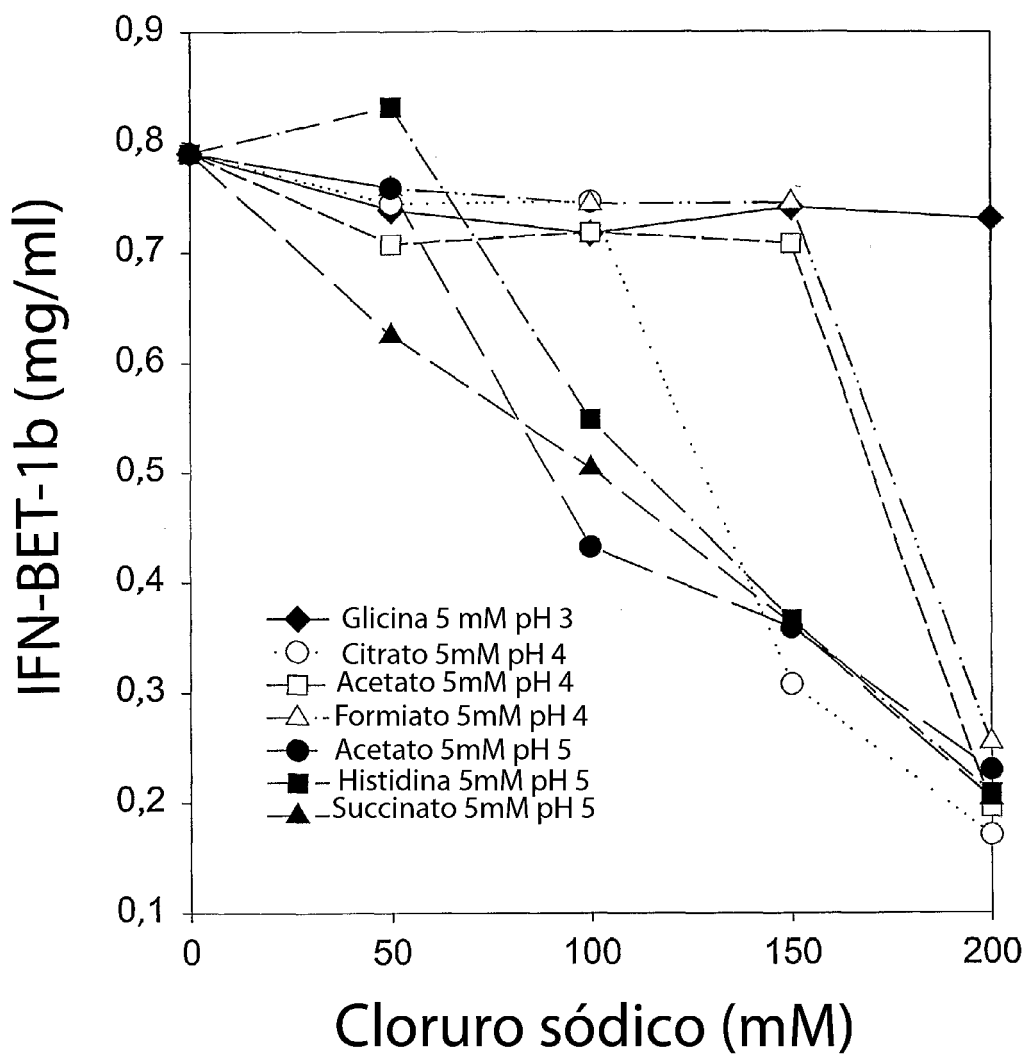


Figura 1

### Solubilidad de IFN-Beta-1b en formulaciones de concentración iónica baja

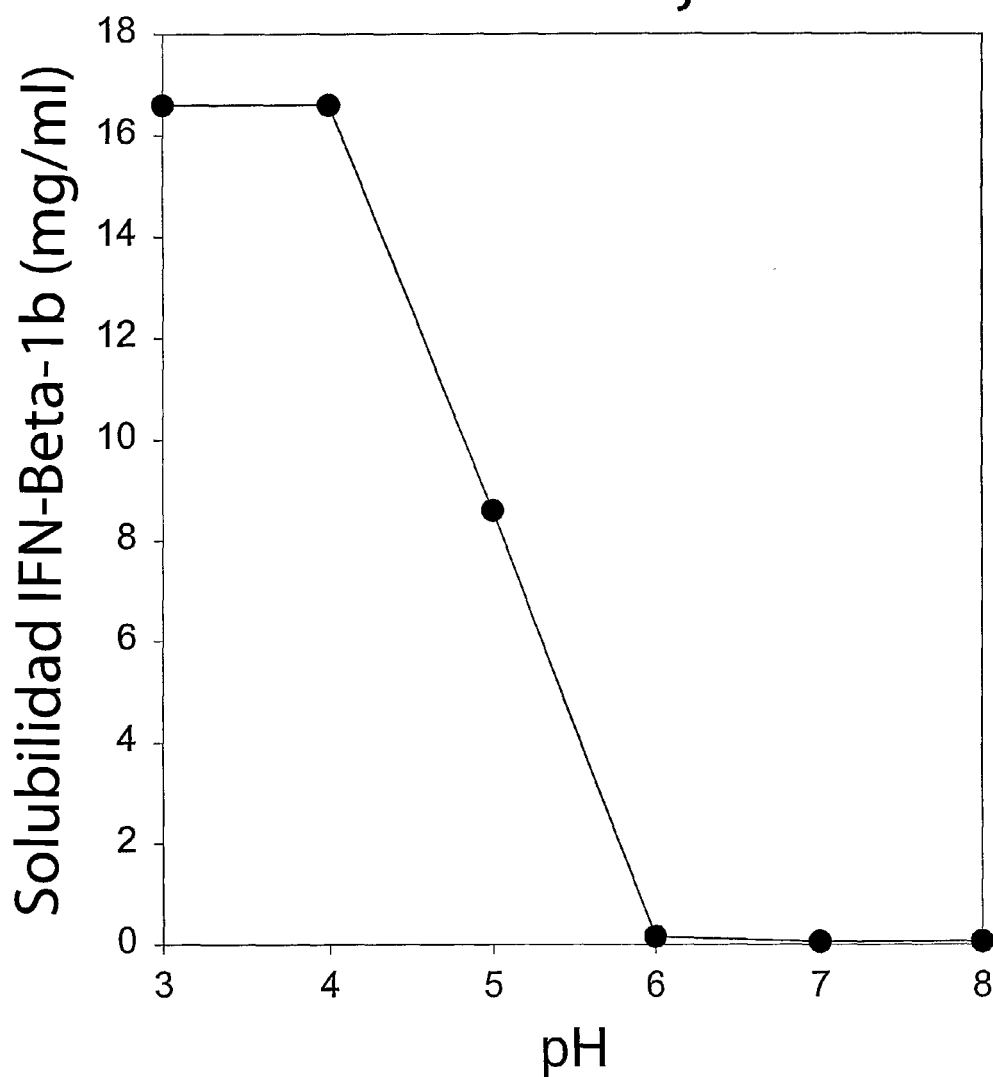


Figura 2

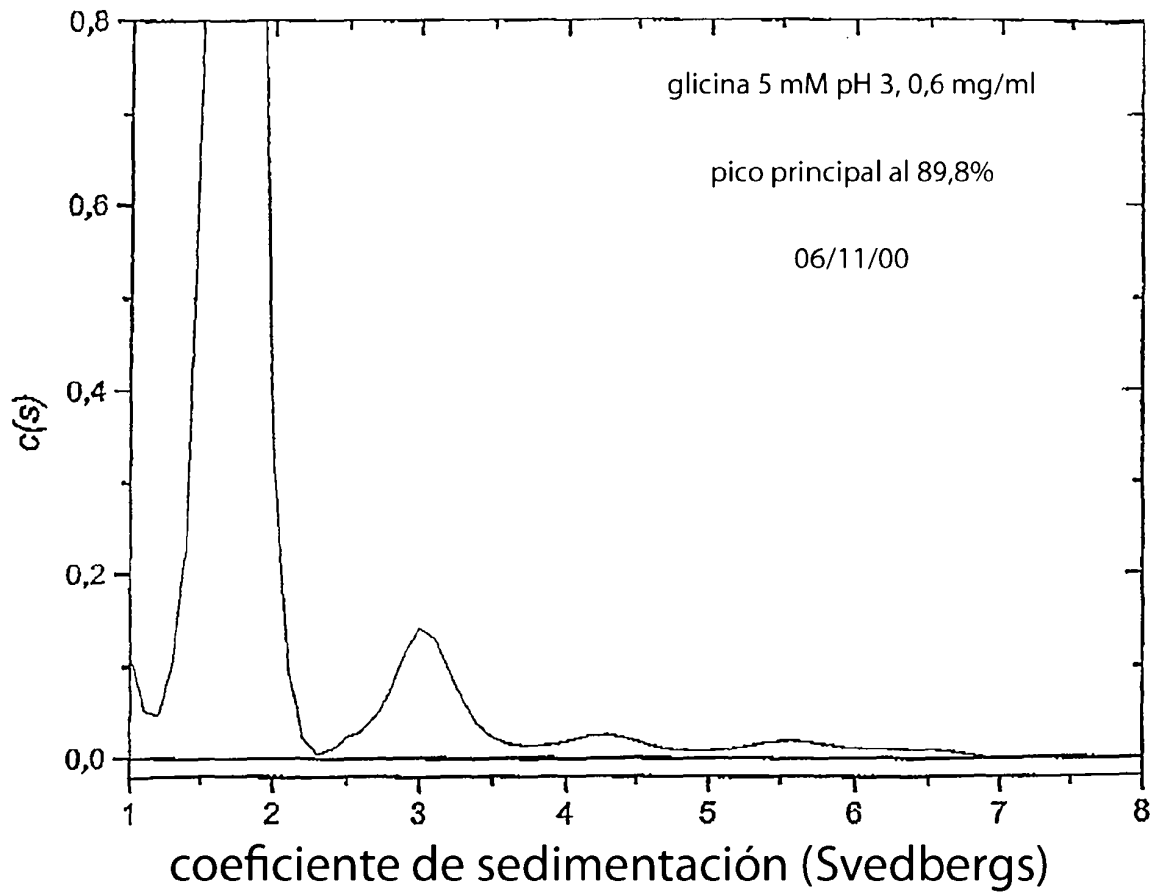


Figura 3

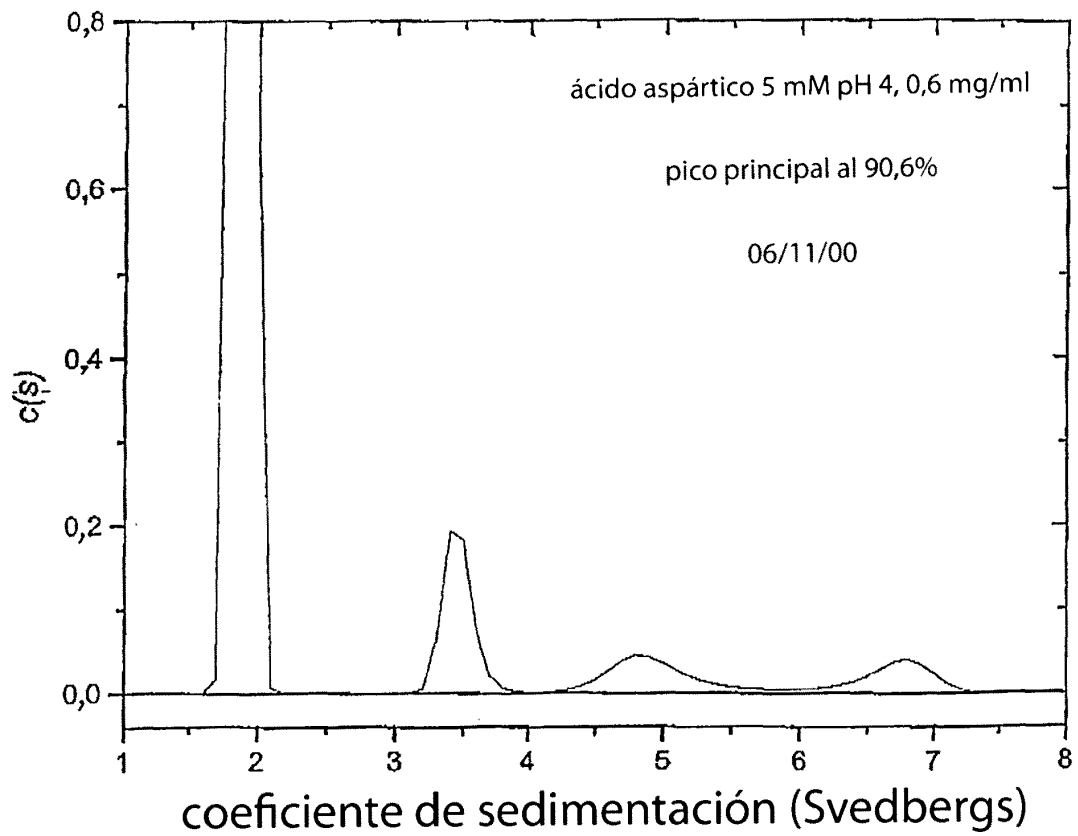


Figura 4

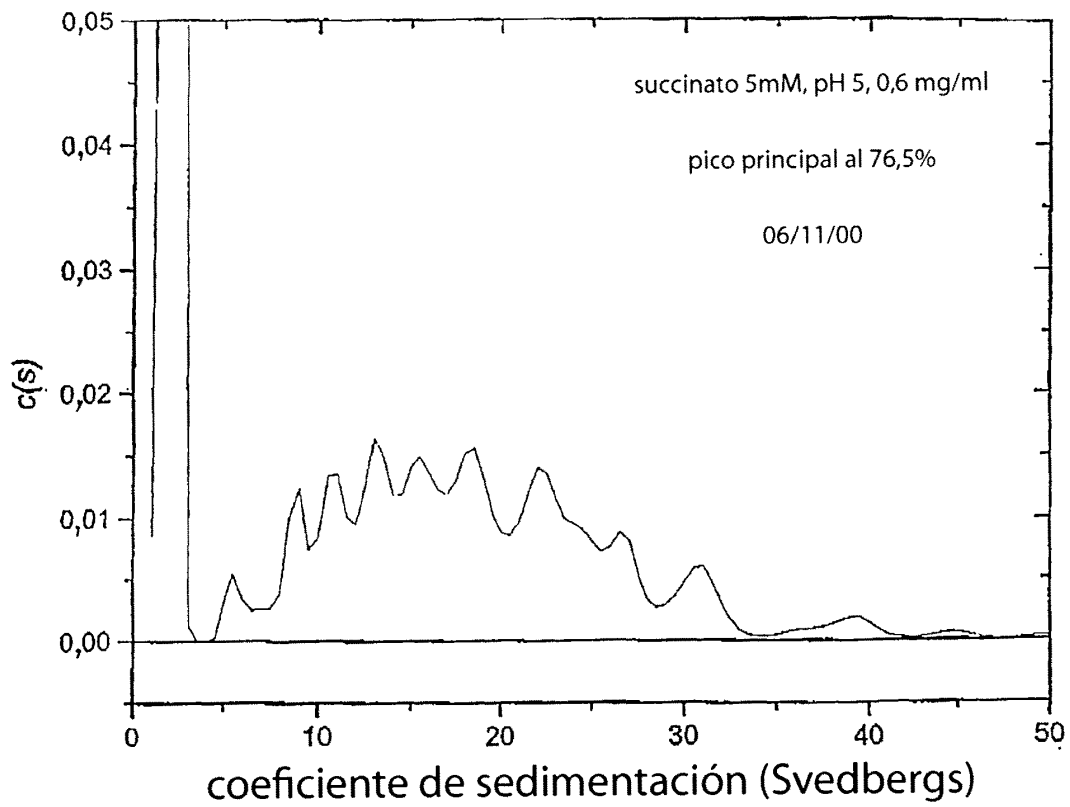


Figura 5



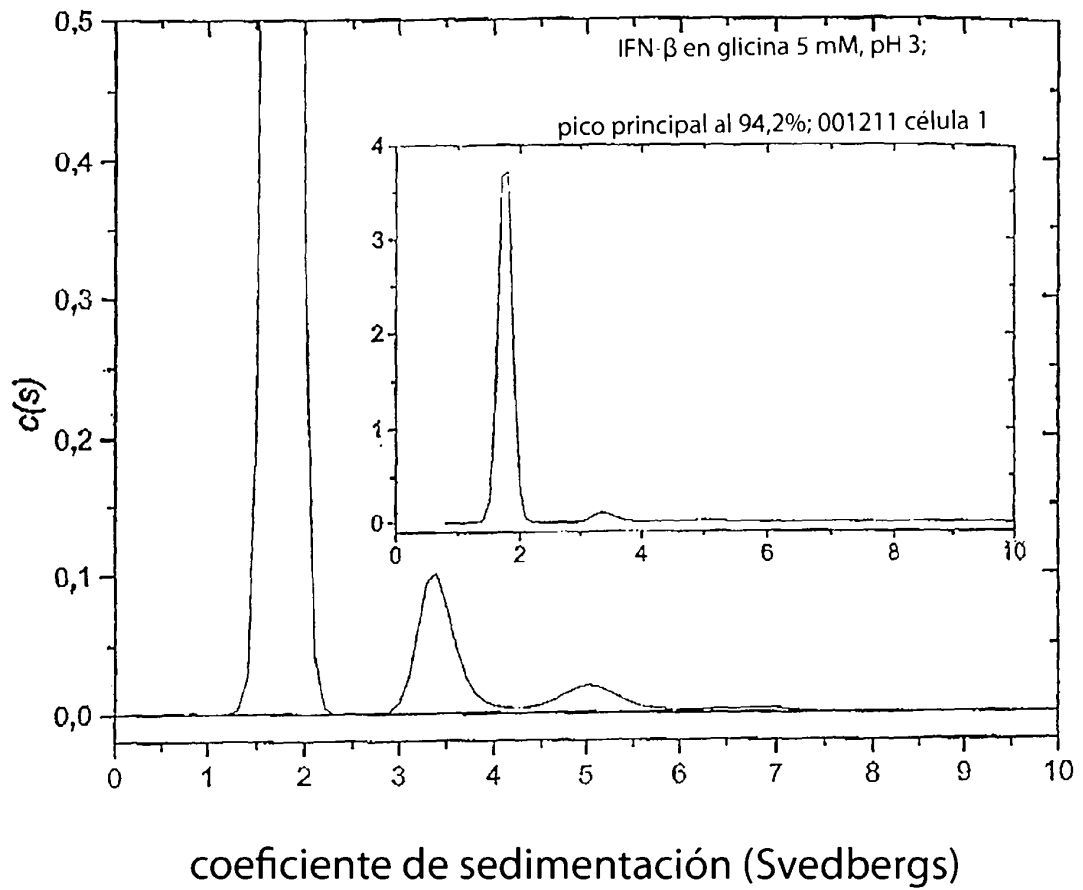


Figura 6

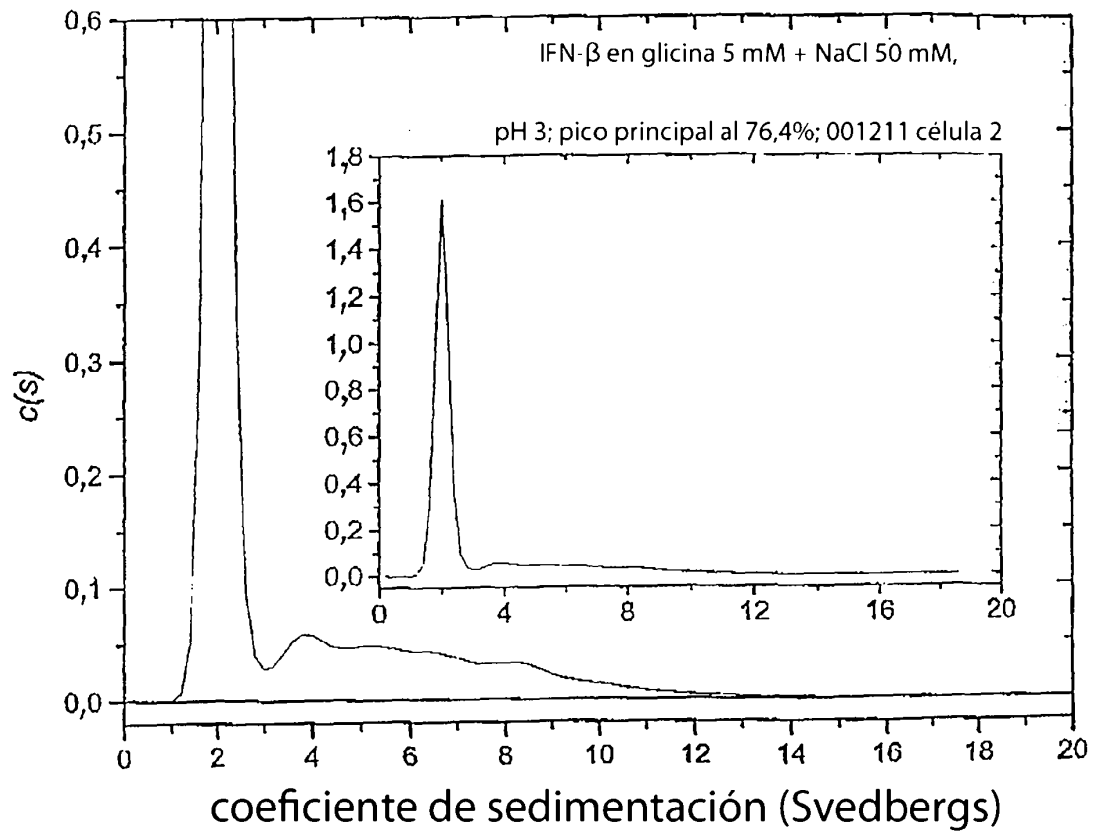


Figura 7

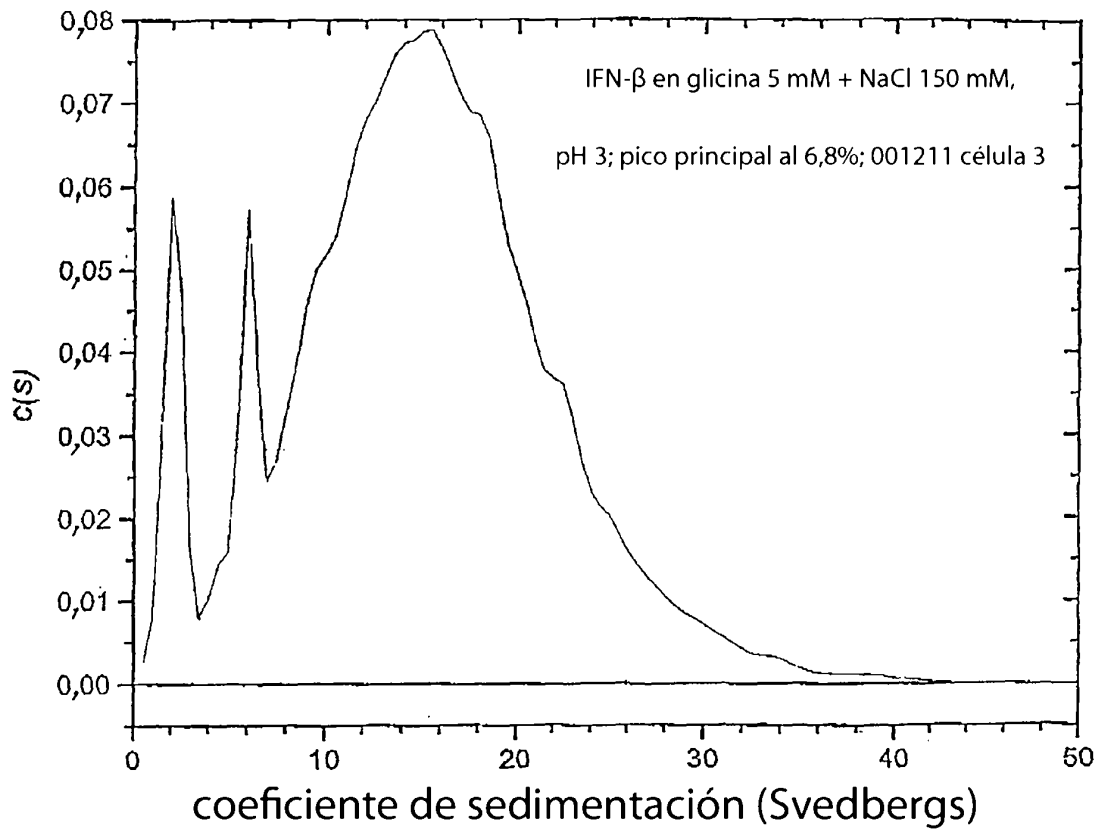


Figura 8

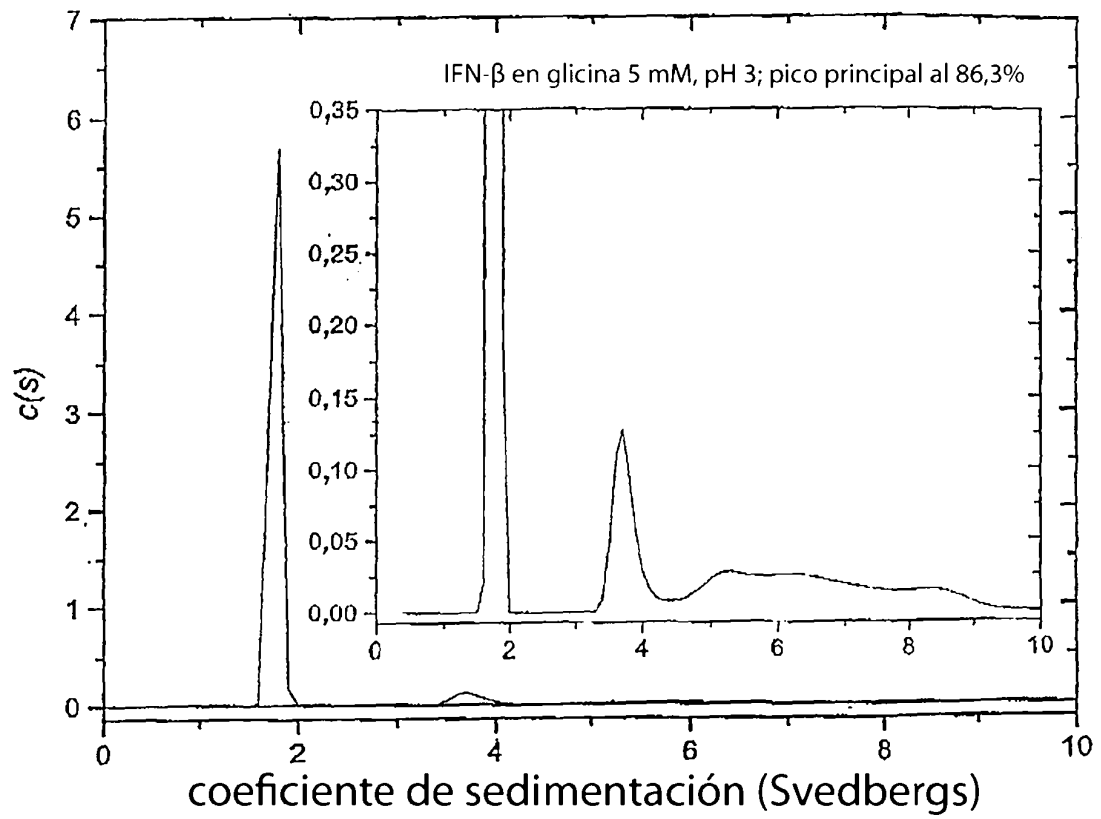


Figura 9

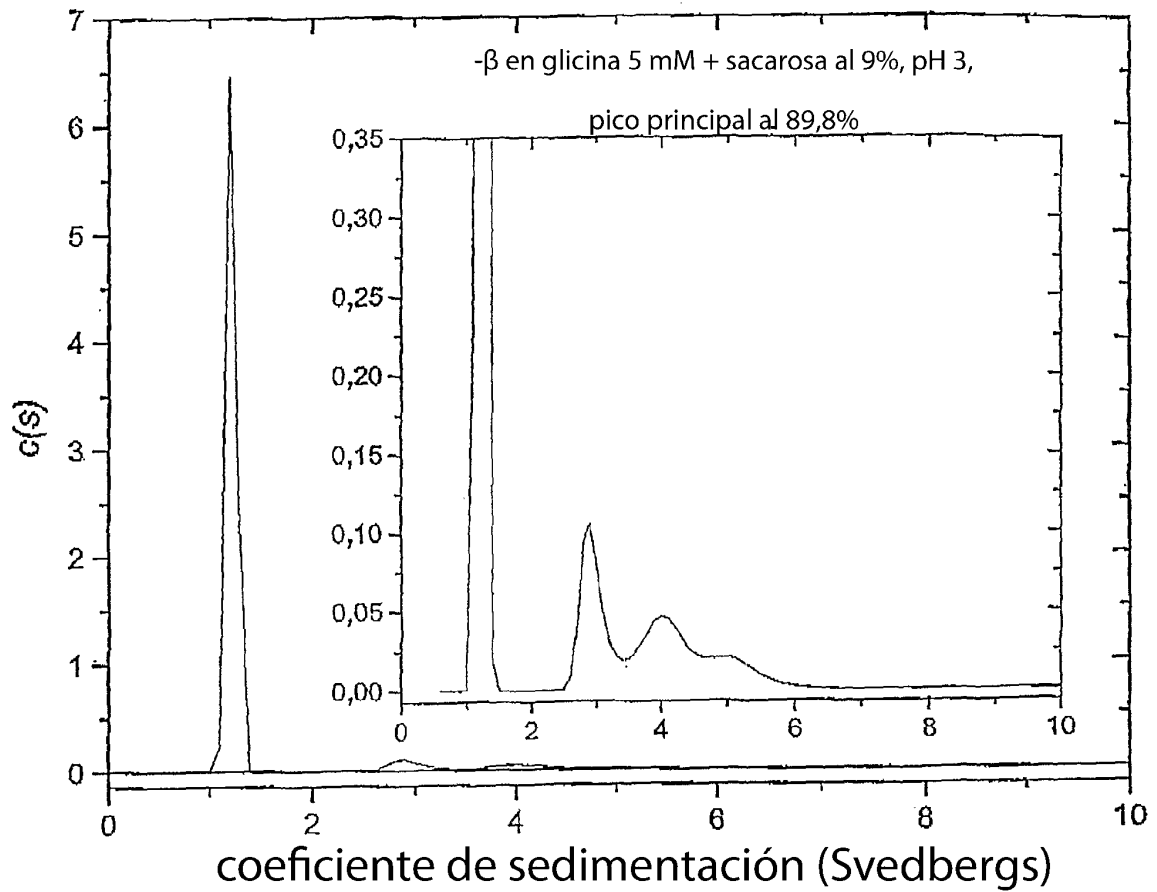


Figura 10

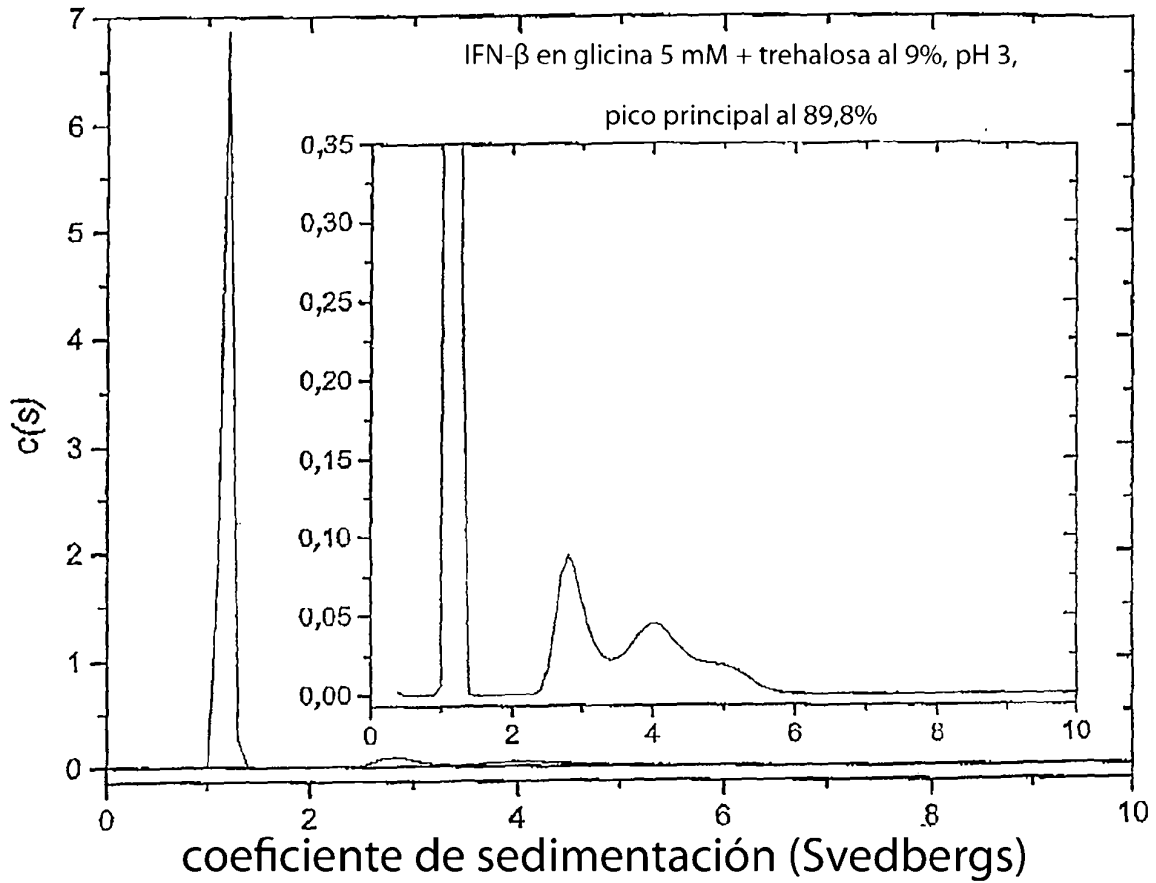


Figura 11

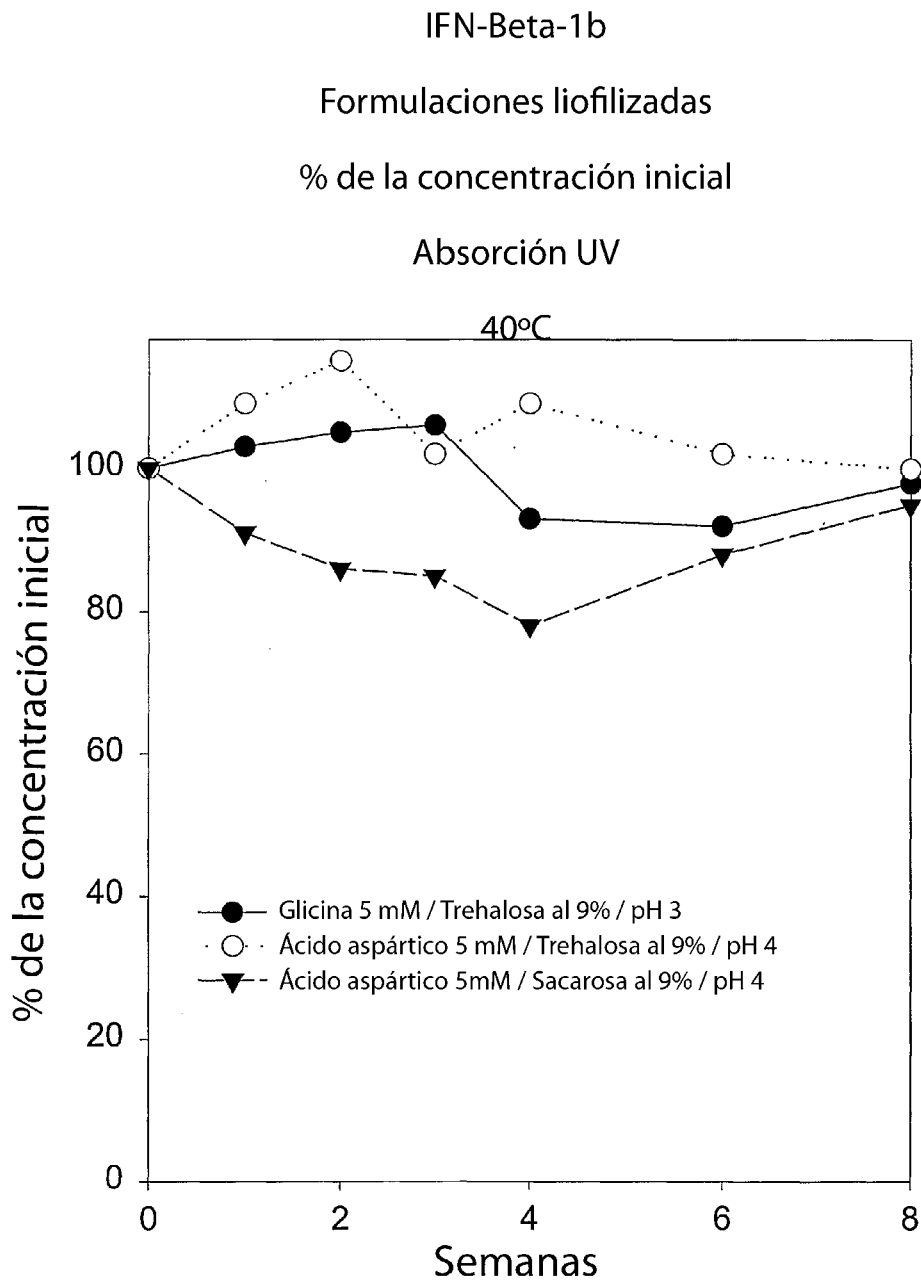


Figura 12

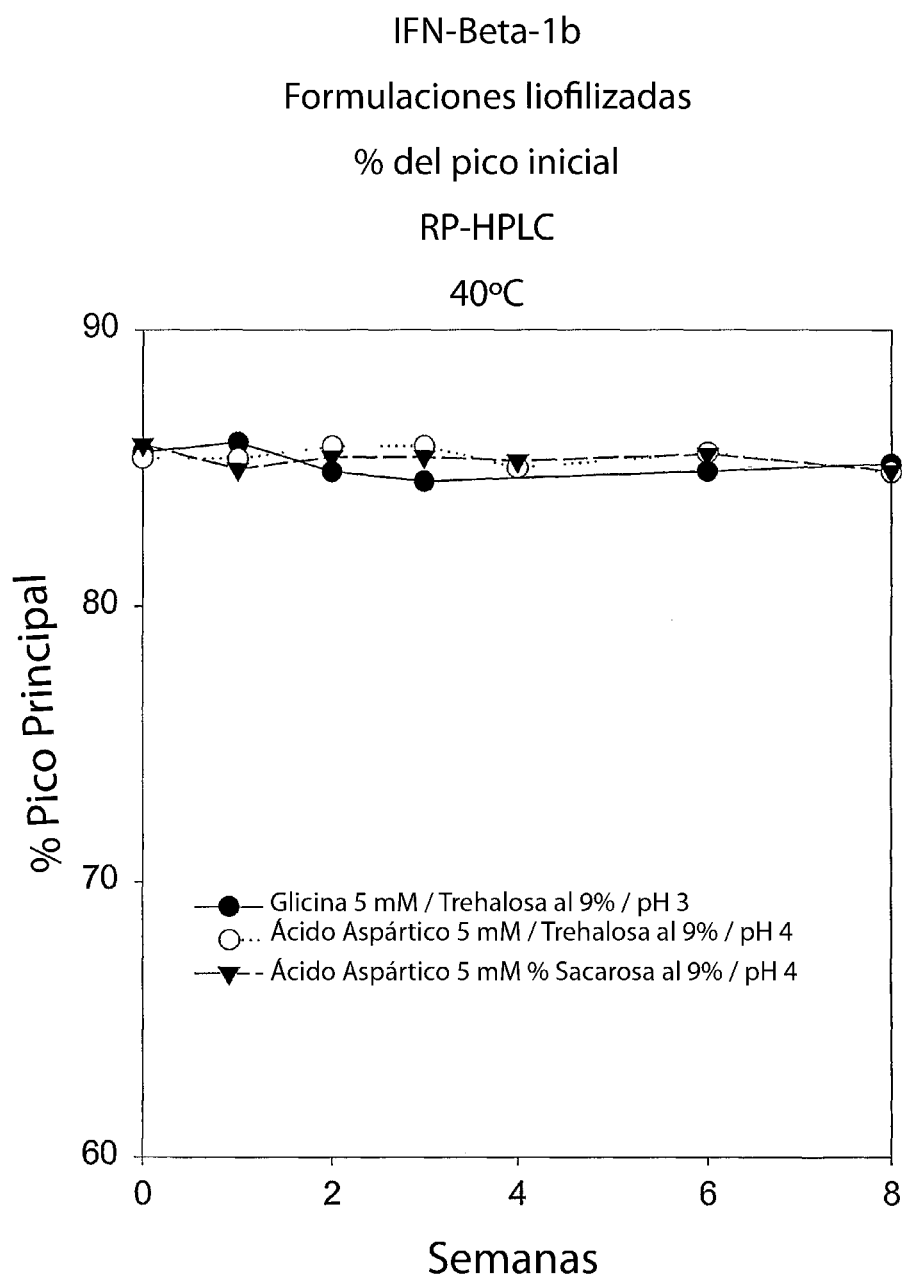


Figura 13



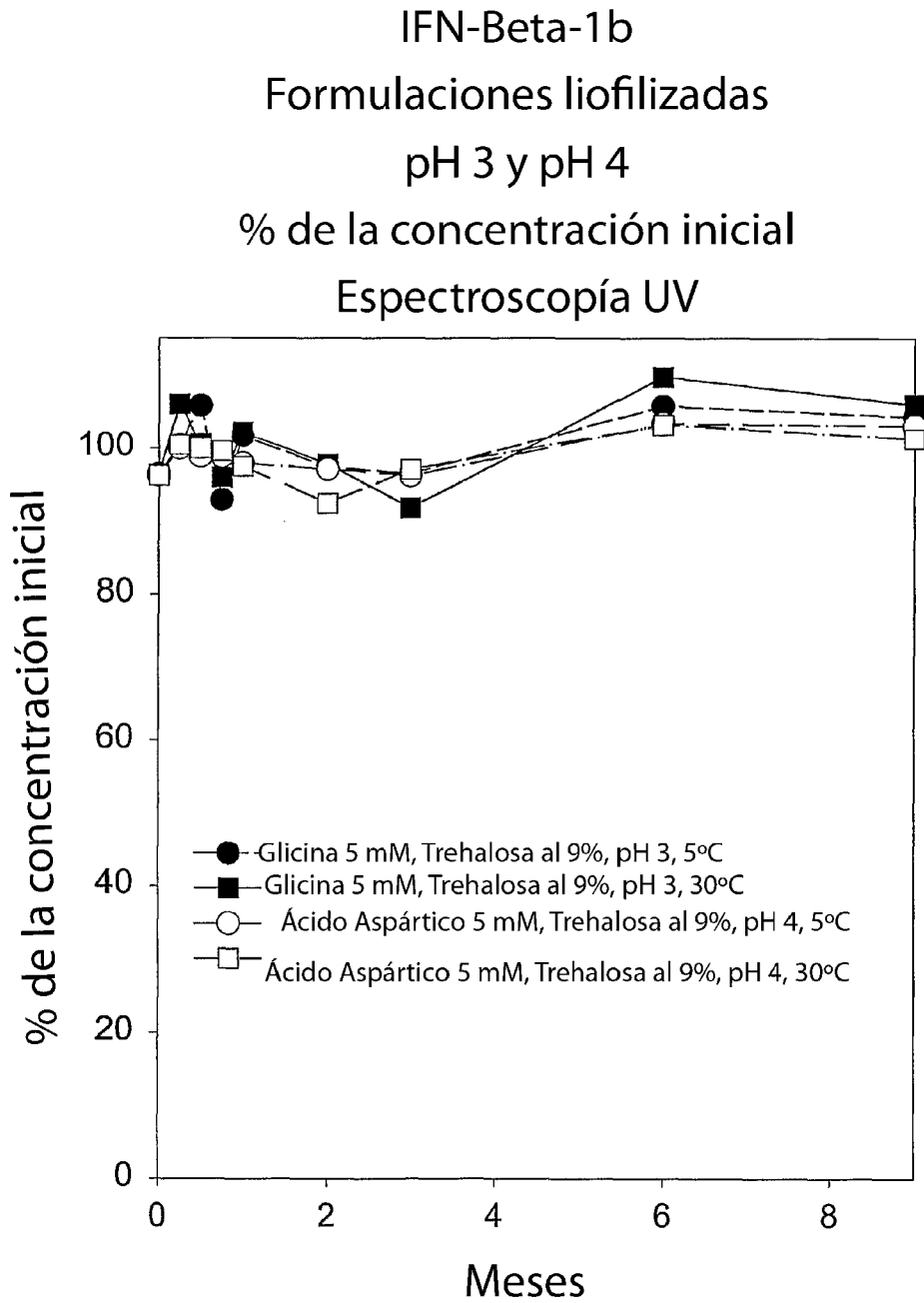


Figura 14

IFN-Beta-1b  
Formulaciones liofilizadas  
pH 3 y pH 4  
% pico principal  
RP-HPLC

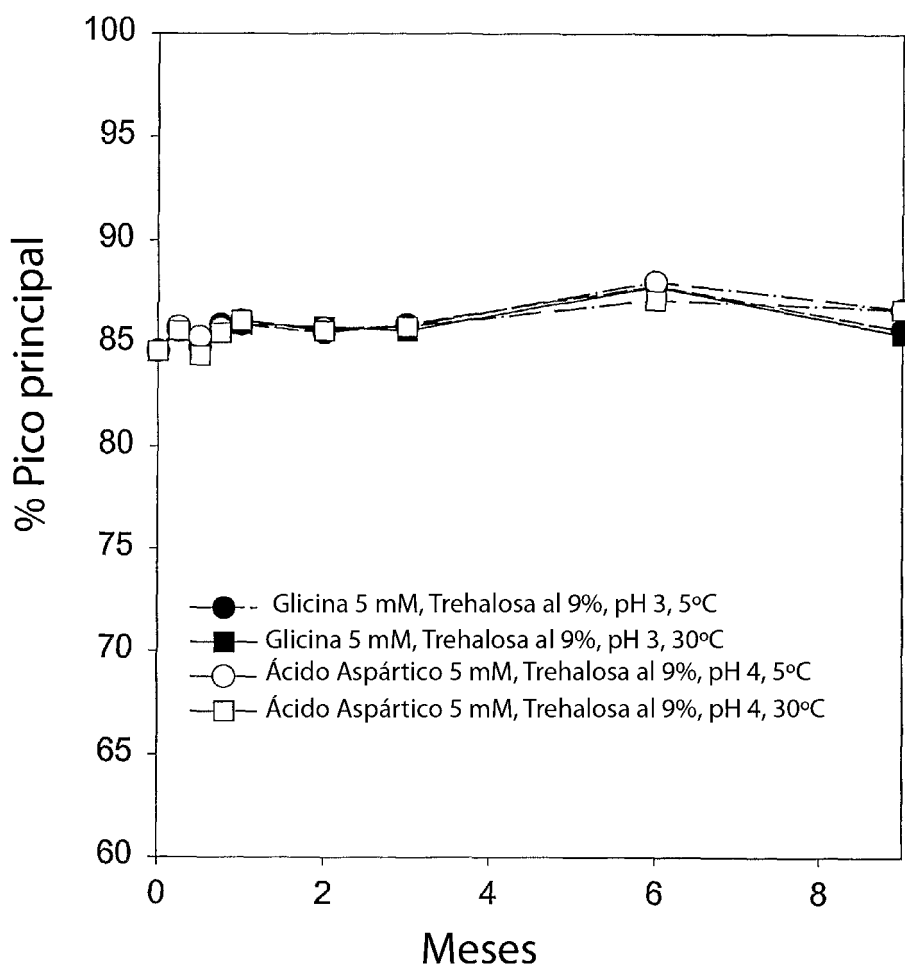


Figura 15

IFN-Beta-1b  
Formulaciones Líquidas  
% de la concentración inicial  
Absorbancia UV  
30°C

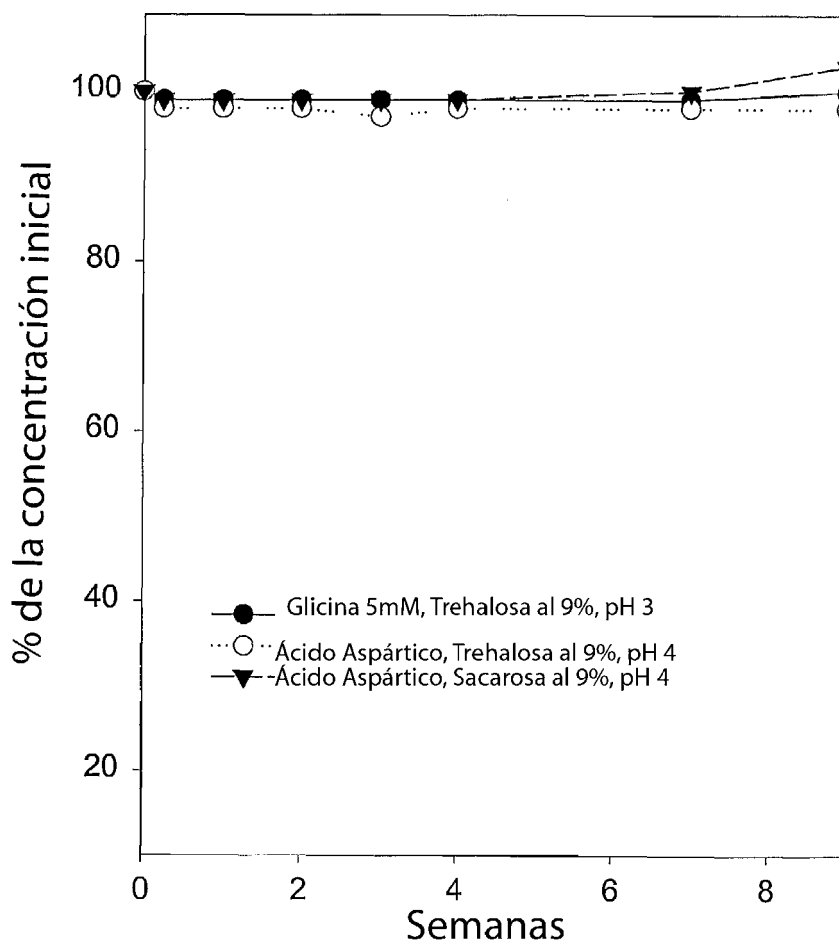


Figura 16

IFN-Beta-1b  
Formulaciones líquidas  
% del pico principal  
RP-HPLC  
30°C

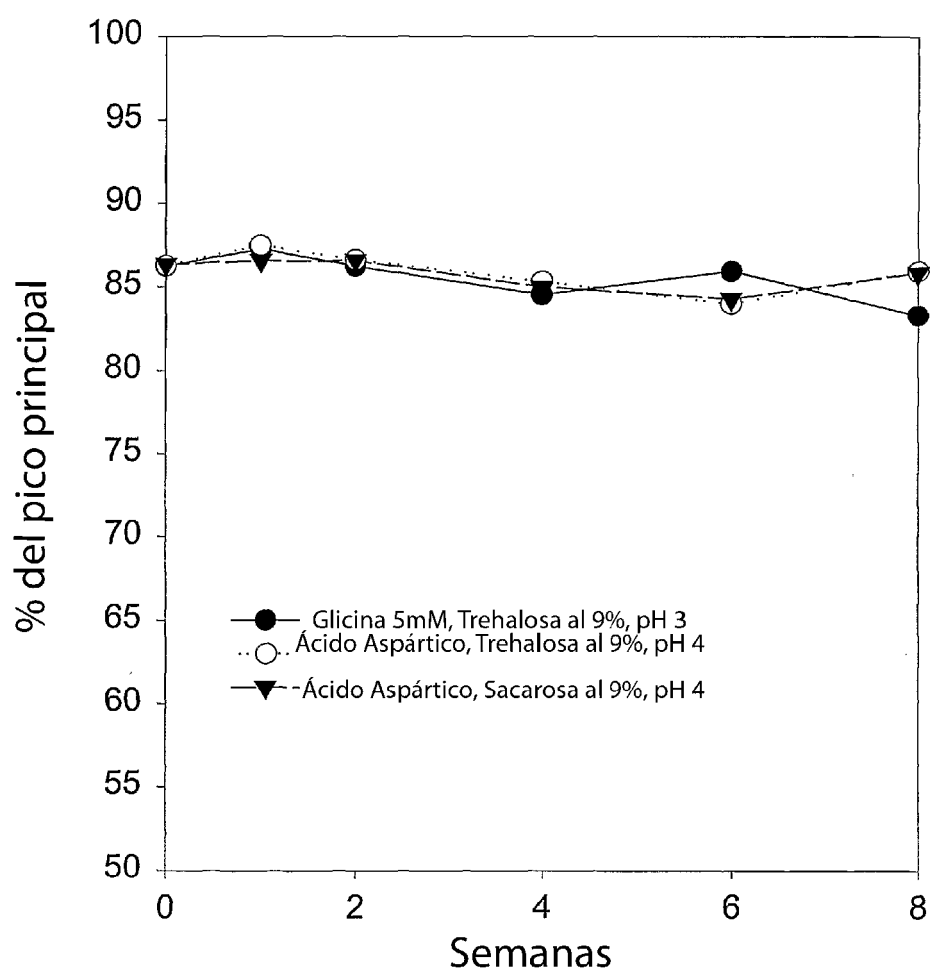


Figura 17

IFN-Beta-1b  
Formulaciones líquidas en viales  
% de la concentración inicial  
Espectroscopía UV  
5°C

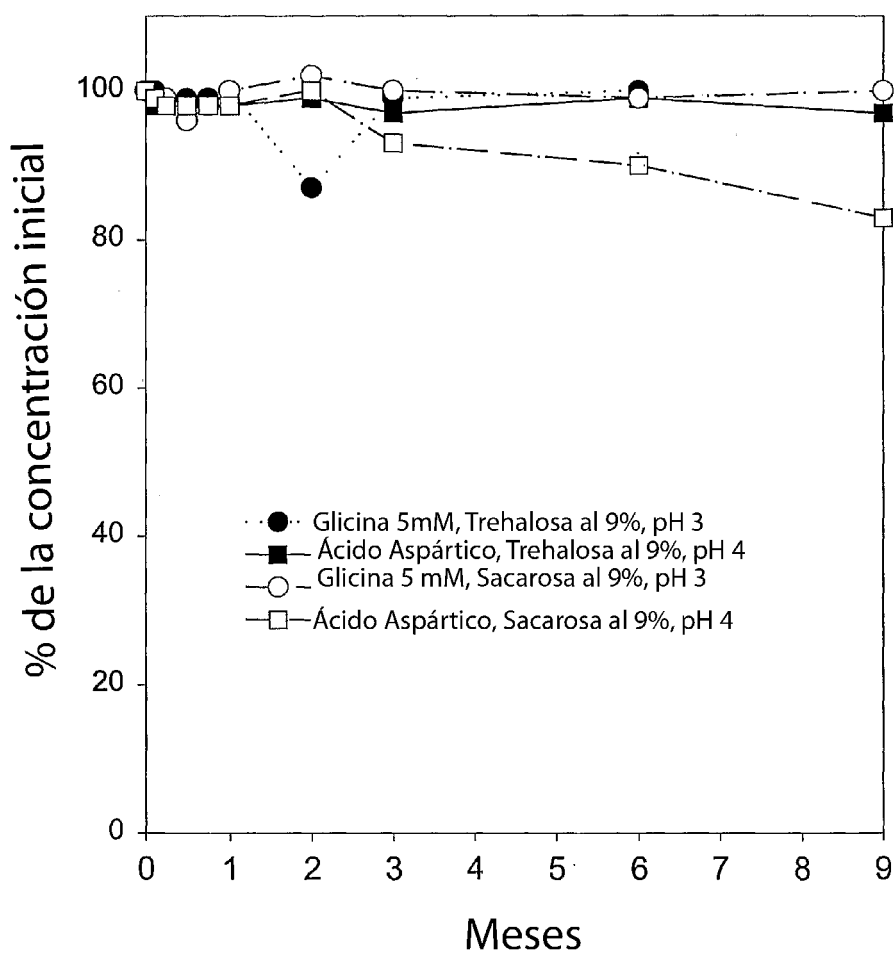


Figura 18

IFN-Beta-1b  
Formulaciones líquidas en viales  
% del Pico Principal  
RP-HPLC  
5°C

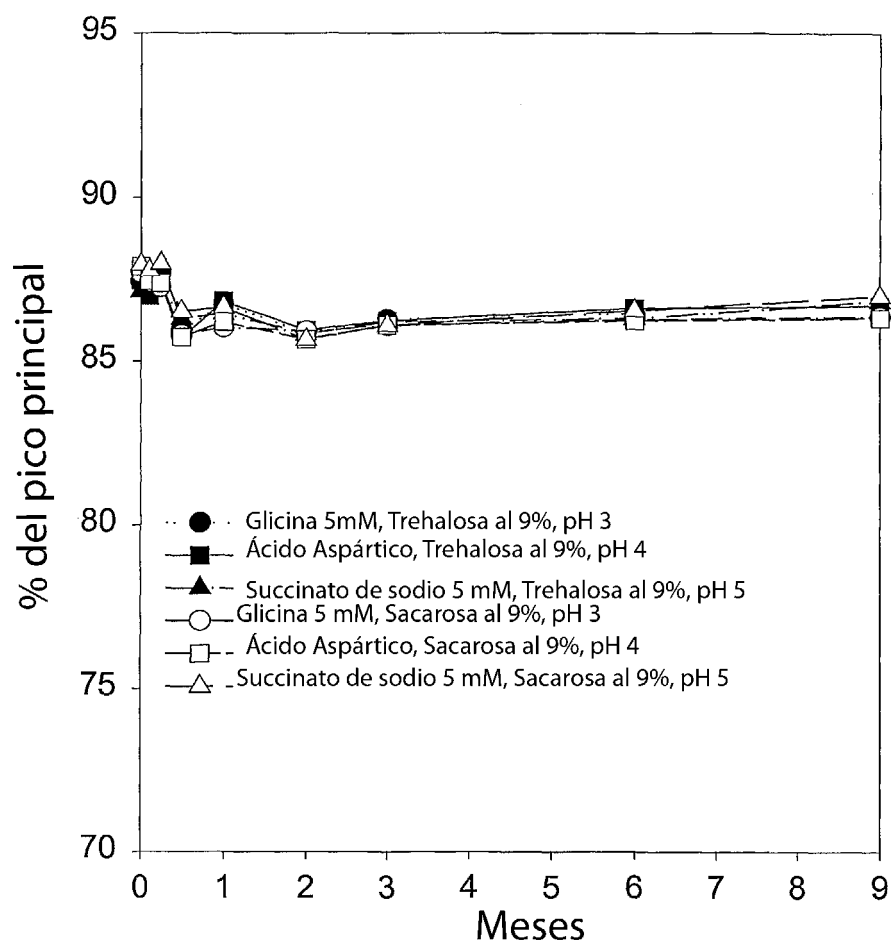


Figura 19

IFN-Beta-1b  
Formulaciones líquidas  
que contienen trehalosa o sacarosa  
% de la concentración inicial  
Espectroscopía UV  
30°C

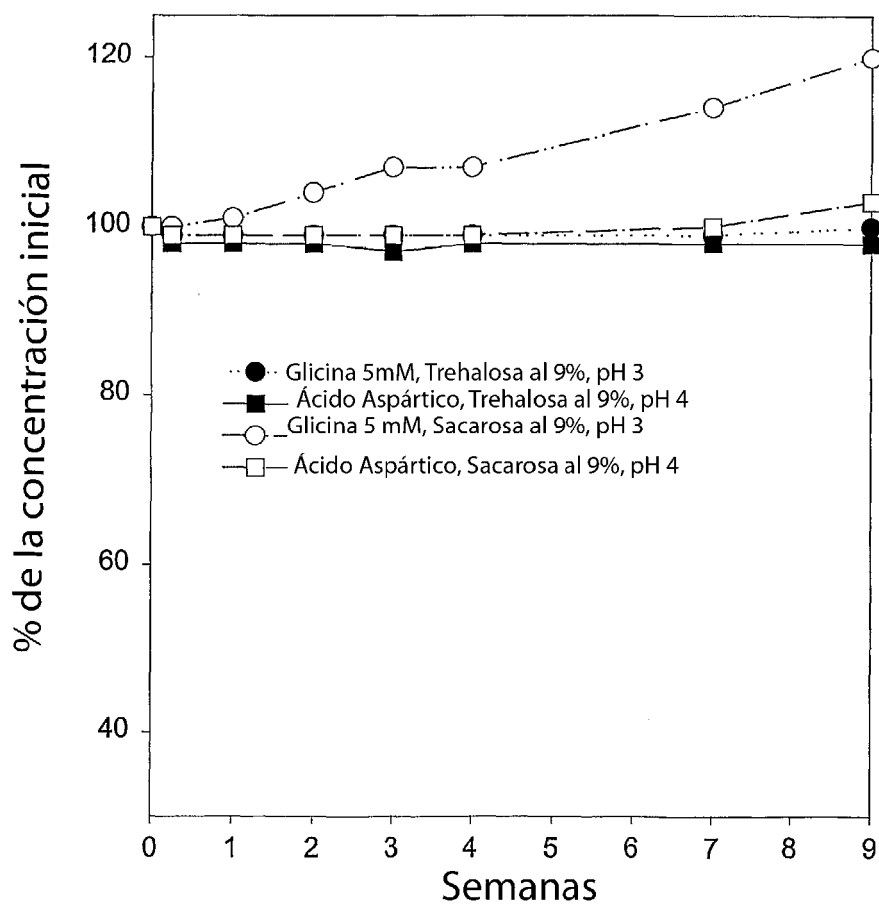


Figura 20

IFN- $\beta$ -1b  
 Formulaciones liofilizadas  
 % de la concentración inicial  
 Contienen Trehalosa o sacarosa  
 pH 3 y pH 4  
 40°C

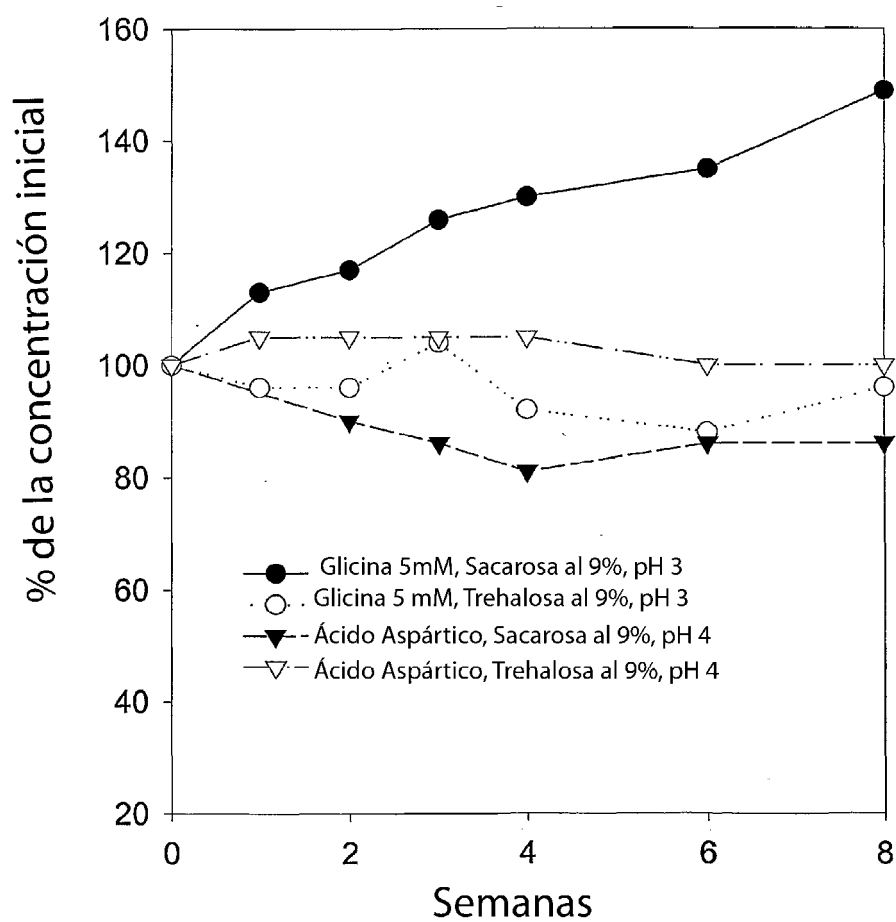


Figura 21



IFN-Beta-1b  
Formulaciones líquidas que contienen  
manitol

% de la concentración inicial

Espectroscopía UV

5°C

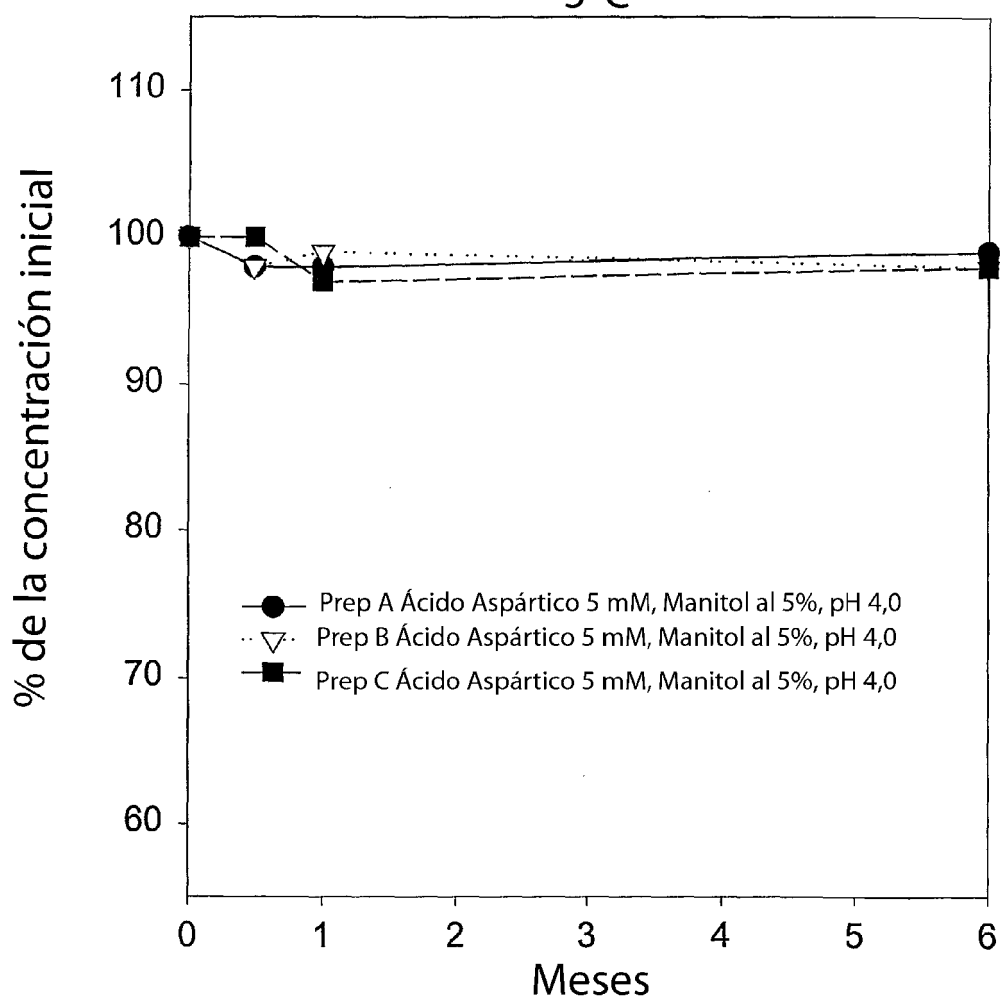


Figura 22

IFN-Beta-1b  
Formulaciones líquidas que contienen  
manitol  
% del pico principal  
RP-HPLC

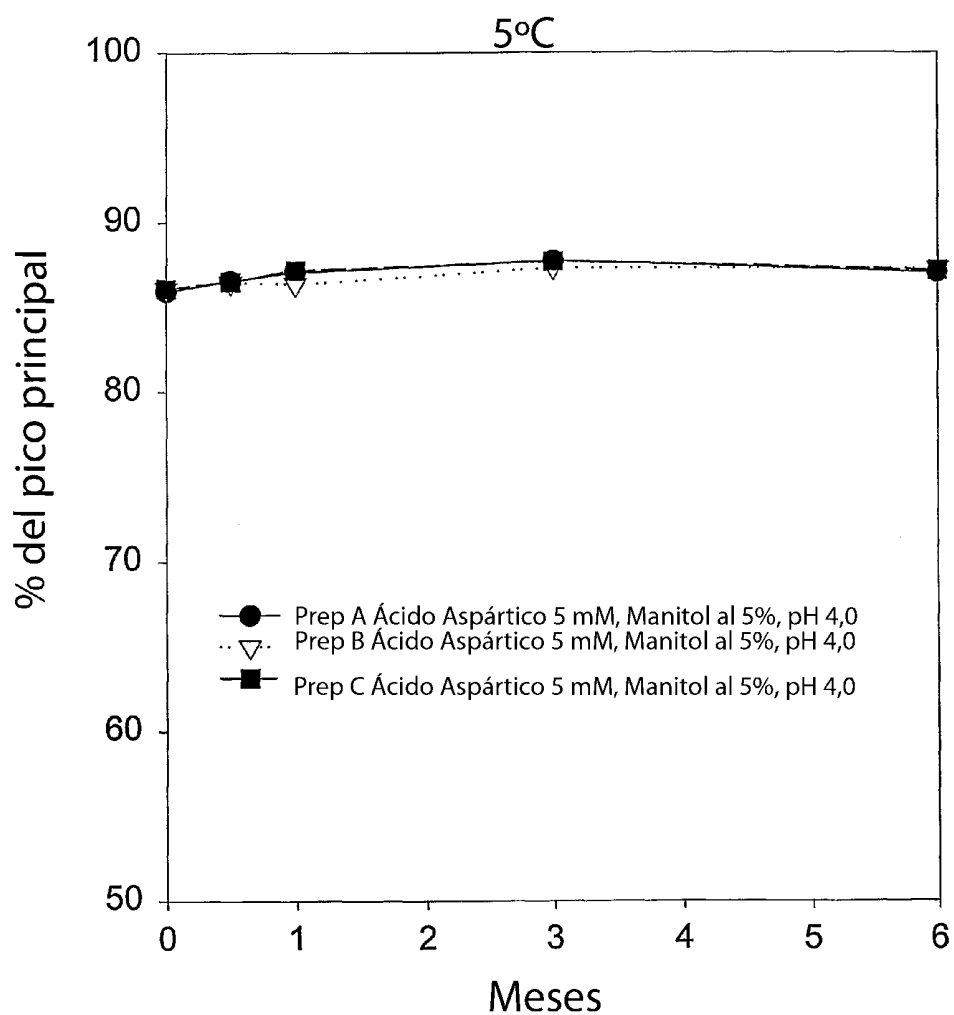


Figura 23