

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 471 942**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
B65D 81/24 (2006.01)
B65D 51/00 (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61J 1/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2004 E 04760770 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 1633388**

54 Título: **Formulaciones líquidas de interferón beta estabilizadas en recipientes farmacéuticos revestidos**

30 Prioridad:

13.05.2003 EP 03010671

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.06.2014

73 Titular/es:

**ARES TRADING S.A. (100.0%)
ZONE INDUSTRIELLE DE L'OURIETTAZ
1170 AUBONNE, CH**

72 Inventor/es:

**SAMARITANI, FABRIZIO y
DEL RIO, ALESSANDRA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 471 942 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

Formulaciones líquidas de interferón beta estabilizadas en recipientes farmacéuticos revestidos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un recipiente que contiene una composición farmacéutica líquida para inyectables y que contiene interferón-beta como ingrediente activo.

Antecedentes de la técnica

Los medicamentos para inyección no siempre vienen preparados de fábrica en una forma lista para su uso. Por lo tanto, muchas inyecciones deben ser preparadas antes de que puedan ser administradas.

10 El procedimiento de preparación puede ser sencillo, por ejemplo, una simple dilución, o complicado, por ejemplo, uno que implica cálculos complejos, o varias manipulaciones. Existen riesgos de error en los cálculos y durante las manipulaciones implicadas, y riesgos de contaminación microbiana y de partículas. La naturaleza del medicamento y la condición clínica del paciente pueden afectar al grado de riesgo global.

15 El riesgo de contaminación es más alto cuando las inyecciones se preparan en entornos sin controles adecuados. Durante los últimos treinta años, las encuestas sobre medicamentos intravenosos preparados en áreas cercanas al paciente han mostrado un intervalo de índices de contaminación entre el 2 y el 15% (media del 8%). Aunque la mayor parte de la contaminación no conduce a sepsis, la naturaleza del organismo contaminante no puede ser predicha. Por lo tanto el riesgo de sepsis grave no puede ser descartado, particularmente si el paciente está inmunodeprimido o si la solución de inyección apoya el crecimiento bacteriano.

20 Por lo tanto, existe una creciente necesidad de composiciones farmacéuticas líquidas en una forma lista para su uso, es decir, lista para la inyección. Estos tipos de composiciones farmacéuticas se comercializan normalmente en recipientes estériles adecuados, tales como viales, jeringas precargadas, ampollas, botellas pequeñas, tubos o cartuchos para autoinyectores.

25 La preparación de formulaciones líquidas de proteína para composiciones farmacéuticas en una forma lista para su uso se ve dificultada, en general, por la baja estabilidad de la proteína. De hecho, se sabe que las proteínas en forma purificada son altamente susceptibles a la degradación, incluso debido a la actividad normal de los agentes atmosféricos. Esta particularidad es aún más evidente para las proteínas producidas según técnicas de ADN recombinante.

30 El problema de la estabilidad es particularmente evidente para las formulaciones de interferón- β , que no comprenden albúmina de suero humano (HSA) como agente estabilizante. En la actualidad, las formulaciones sin HSA son preferidas debido a que HSA tiene dos inconvenientes principales: el primero está relacionado con su extracción a partir de sangre humana y, por lo tanto, la posibilidad de transmisión de infecciones, el segundo se refiere a su alto costo, debido a su baja disponibilidad.

35 Además, las composiciones farmacéuticas líquidas pueden ser para uso de una sola dosis o para el uso de múltiples dosis. En particular, cuando se preparan múltiples dosis, puede ser necesario añadir algunos excipientes adicionales, que son los conservantes o agentes bacteriostáticos, para prevenir la contaminación microbiana después de abrir o perforar con una aguja el envase debido a administraciones repetidas desde el mismo recipiente.

40 Aunque el uso de dichos agentes bacteriostáticos es necesario debido a la razón indicada anteriormente, tiene un efecto negativo sobre la estabilidad de las proteínas. Debido a esto, la cantidad de agentes bacteriostáticos usada en la formulación de proteína de múltiples dosis debe que ser muy baja. En este caso, además de que la ausencia de contaminación no está completamente garantizada, las proteínas no son estables para el uso previsto.

45 Para entender bien el problema de la estabilidad de las proteínas en las formulaciones para un producto de múltiples dosis, debe subrayarse la importancia que los productos de múltiples dosis tienen en el mercado farmacéutico actual. De hecho, en la mayoría de las terapias, las formulaciones farmacéuticas líquidas de proteínas tienen que ser inyectadas muy frecuentemente. Por ejemplo, las formulaciones líquidas de interferón-beta para el tratamiento de la esclerosis múltiple tienen que ser administradas a una frecuencia que varía desde día determinado a una vez a la semana, dependiendo del tipo de interferón-beta usado y de si la inyección es intramuscular o subcutánea.

50 Debido a dicho uso frecuente de las formulaciones, en los últimos años, las formulaciones líquidas farmacéuticas de proteínas se preparan como formulaciones de múltiples dosis en recipientes que el paciente puede usar también usando un dispositivo inyector. Como es fácil de entender, las formulaciones de múltiples dosis facilitarán la vida

del paciente.

Por lo tanto, se percibía la necesidad de encontrar condiciones específicas para obtener una composición farmacéutica líquida de proteínas lista para la inyección, que tuviera una estabilidad mejorada, y que pudiera ser usada para uso con una sola dosis y con múltiples dosis.

5 Descripción de la invención

De manera sorprendente e inesperada, el presente solicitante ha encontrado recipientes particulares útiles para resolver el problema técnico anterior.

10 El objeto principal de la presente invención es el uso de unos medios de cierre revestidos por un material fluorado inerte para un recipiente de una composición farmacéutica líquida lista para la inyección y que contiene interferón-beta como ingrediente activo.

Otro objeto de la presente invención es un recipiente que contiene una composición farmacéutica líquida lista para la inyección y que contiene interferón-beta como ingrediente activo, caracterizado porque comprende unos medios de cierre revestidos por un material fluorado inerte.

Más preferiblemente, el material fluorado inerte es TEFLON[®].

15 El recipiente puede ser un vial, una jeringa precargada, una ampolla, una botella pequeña, un tubo o un cartucho para autoinyector o cualquier otro recipiente adecuado para formulaciones inyectables.

En el caso de una jeringa o un cartucho, los medios de cierre son un émbolo, mientras que en el caso de los viales, tubos, ampollas o botellas, los medios de cierre son un tapón. Los medios de cierre pueden estar realizados en caucho u otro material polimérico sintético o natural adecuado para ese propósito.

20 Preferiblemente, el recipiente está realizado en vidrio. Más preferiblemente, la superficie interna del recipiente está revestida por un material inerte. Más preferiblemente, este material inerte que reviste la superficie de vidrio interna del recipiente es silicona.

Preferiblemente, la composición farmacéutica líquida contiene un agente bacteriostático.

25 Preferiblemente, el agente bacteriostático está presente en una concentración comprendida entre aproximadamente 2 y 9 mg/ml.

Preferiblemente, el agente bacteriostático es alcohol bencílico.

30 Preferiblemente, la composición farmacéutica líquida es una formulación líquida libre de HSA que comprende de 30 a 100 µg/ml de interferón-β, un agente de isotonicidad, de 0,1 a 2 mg/ml de un tensioactivo, al menos 0,12 mg/ml de un antioxidante y una solución tampón capaz de mantener el pH de la formulación líquida a un valor entre 3,0 y 4,0.

35 Las expresiones "tampón" o "tampón fisiológicamente aceptable" se refieren a soluciones de compuestos que se sabe que son seguras para uso farmacéutico o veterinario en formulaciones y que tienen el efecto de mantener o controlar el pH de la formulación en el intervalo de pH deseado para la formulación. Los tampones aceptables para controlar el pH entre un pH moderadamente ácido y un pH moderadamente básico incluyen compuestos tales como fosfato, acetato, citrato, arginina, TRIS e histidina. "TRIS" se refiere a 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol y a cualquier sal farmacológicamente aceptable del mismo. Los tampones preferidos son tampones de acetato con solución salina o una sal aceptable.

40 Un "agente de isotonicidad" es un compuesto que es tolerado fisiológicamente e imparte una tonicidad adecuada a una formulación para prevenir el flujo neto de agua a través de las membranas celulares que están en contacto con la formulación. Los compuestos tales como glicerina, se usan comúnmente para dichos propósitos a concentraciones conocidas. Otros agentes de isotonicidad adecuados incluyen aminoácidos o proteínas (por ejemplo, glicina o albúmina), sales (por ejemplo, cloruro de sodio) y azúcares (por ejemplo, dextrosa, manitol, sacarosa y lactosa). Preferiblemente, el agente de isotonicidad es manitol.

45 El término "antioxidante" se refiere a un compuesto que previene que el oxígeno o radicales libres derivados del oxígeno interactúen con otras sustancias. Los antioxidantes se encuentran entre una serie de excipientes comúnmente añadidos a los sistemas farmacéuticos para mejorar la estabilidad física y química. Los antioxidantes se añaden para minimizar o retardar los procesos oxidativos que se producen con algunos fármacos o excipientes tras la exposición a oxígeno o en presencia de radicales libres. Frecuentemente, estos procesos pueden ser catalizados por la luz, temperatura, hidrógeno en concentración, presencia de trazas de metales o peróxidos. Los

sulfitos, bisulfitos, tiourea, metionina, sales de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), butilhidroxitolueno (BHT) y hidroxianisol butilado (BHA) se usan frecuentemente como antioxidantes en fármacos. Se ha encontrado que el EDTA sódico mejora la actividad de los antioxidantes mediante la quelación de iones metálicos que, de otra manera, catalizarían la reacción de oxidación. El antioxidante más preferido es metionina.

5 El término "bacteriostático" se refiere a un compuesto o composiciones añadidos a una formulación para actuar como un agente anti-bacteriano. Preferiblemente, una formulación conservada de la presente invención cumple las directrices estatutarias o reglamentarias de eficacia conservante para ser un producto de múltiples usos comercialmente viable. Los ejemplos de bacteriostáticos incluyen fenol, m-cresol, p-cresol, o-cresol, clorocresol, alcohol bencílico, alquilparabeno (metilo, etilo, propilo, butilo y similares), cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, deshidroacetato de sodio y timerosal. Preferiblemente, el agente bacteriostático es alcohol bencílico.

10 El término "tensioactivo" se refiere a un compuesto soluble que reduce la tensión superficial de los líquidos, o reduce la tensión interfacial entre dos líquidos o un líquido y un sólido, siendo la tensión superficial la fuerza que actúa sobre la superficie de un líquido, que tiende a minimizar el área de la superficie. A veces, los tensioactivos se han usado en formulaciones farmacéuticas, incluyendo la administración de fármacos y polipéptidos de bajo peso molecular, con el fin de modificar la absorción del fármaco o su administración a los tejidos diana.

15 Según una realización preferida de la invención, se ha encontrado que mediante la formulación de interferón con un agente tensioactivo seleccionado de entre Pluronic[®] F77, Pluronic F87, Pluronic F88 y Pluronic[®] F68, de manera particularmente preferible Pluronic F68 (BASF, Pluronic F68 es conocido también como Poloxámero 188) se obtienen formulaciones estables que minimizan la pérdida de principio activo causada por adsorción sobre las superficies del vial y/o dispositivo de administración (por ejemplo, jeringa, bomba, catéter, etc.). Se ha encontrado también que mediante la formulación de interferón con un agente tensioactivo seleccionado de entre Pluronic[®] F77, Pluronic F87, Pluronic F88 y Pluronic[®] F68, de manera particularmente preferible Pluronic F68 (BASF, Pluronic F68 es conocido también como Poloxámero 188) se obtiene una formulación estable, que es más resistente a la oxidación y a la formación de agregados de proteínas.

20 "HSA" se refiere a albúmina de suero humano.

Un "ingrediente activo" significa una sustancia que proporciona actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de la enfermedad o que afecta a la estructura o a cualquier función del cuerpo.

"Excipiente" significa cualquier cosa diferente al ingrediente activo en una composición farmacéutica.

30 **Mejor modo de llevar a cabo la invención**

La presente invención se describirá ahora por medio de una serie de ejemplos.

Ejemplos

35 En los ejemplos siguientes, la compatibilidad de formulaciones monodosis y de múltiples dosis de interferón-β-1a con un material de envase primario es evaluada en diferentes cartuchos y diferentes medios de cierre de caucho. En particular, para una buena evaluación de la invención, cada formulación ha sido almacenada bajo las mismas condiciones, excepto para los medios de cierre.

Las diferentes formulaciones son ensayadas para formas oxidadas de proteínas (procedimiento RP-HPLC) y agregados (procedimiento SE-HPLC) tras un almacenamiento a 40°C y 25°C.

Ejemplo 1. Formulación monodosis de interferón-β-1a libre de HSA

40 Se prepara una formulación (A) que tiene la composición siguiente:

Formulación

- 88 mcg/ml de IFN-β-1a en tampón de acetato sódico pH 3,5
- 54,6 mg/ml de manitol,
- 1 mg/ml de Poloxámero 188
- 45 – 0,12 mg/ml de L-metionina.

El procedimiento de fabricación consiste en mezclar la sustancia de fármaco directamente con los ingredientes; a continuación, se realiza una filtración aséptica seguida de llenado de los recipientes.

ES 2 471 942 T3

A continuación, se proporciona una descripción de cada etapa del procedimiento:

- una cantidad apropiada de ácido acético glacial es añadida a agua para inyección (API) y el pH se ajusta a $3,5 \pm 0,2$ usando 1 M NaOH o ácido acético diluido al 50%. La solución se completa hasta el volumen final usando agua para inyección;
- 5 – una cantidad calculada de excipientes (manitol, poloxámero 188, L-metionina) con respeto a la composición de la formulación se pesa y disuelve en la cantidad requerida de tampón acetato de sodio 0,01 M pH 3,5; a continuación, se comprueba y se ajusta el pH, si es necesario, a $3,5 \pm 0,2$ con NaOH 1 M o ácido acético diluido al 50%; a continuación, la solución se completa hasta el peso final con tampón de acetato de sodio 0,01 M;
- 10 – una cantidad calculada de sustancia de fármaco con IFN- β -1a es añadida a la cantidad requerida de solución de excipiente y se agita suavemente hasta la homogeneidad;
- a continuación, la solución es filtrada a través de una membrana de nailon de 0,2 μm (Ultipor N₆₆ 0,2 μm , Pall), montada en un soporte de acero inoxidable, bajo presión de nitrógeno (máximo 1 bar) y es recogida en un recipiente estéril.
- 15 Una vez preparada, la formulación A es envasada usando diferentes cartuchos y medios de cierre, tal como se describe en la Tabla I.

TABLA I

| FORMULACIÓN | CARTUCHO | MEDIOS DE CIERRE |
|-------------|---------------|-------------------------|
| A1 | No siliconado | Émbolo revestido |
| A1 comp. | No siliconado | Émbolo no revestido (1) |
| A2 | Siliconado | Émbolo revestido |
| A2 comp. | Siliconado | Émbolo no revestido (1) |

Materiales usados:

- Cartucho no siliconado (cartuchos de borosilicato de vidrio de tipo I de 3 ml, Nuova OMPI)
- 20 Cartucho siliconado (cartuchos de borosilicato de vidrio de tipo I de 3 ml, Nuova OMPI)
- Émbolo revestido (Omniflex FM257/2, Helvoet Pharma – el material de revestimiento es TEFLON)
- Émbolo no revestido (1) (FM 257/5 Helvoet Pharma)

Ejemplo 1a. Ensayos experimentales

- 25 Las formulaciones A, envasadas tal como se describe en la Tabla I, se almacenan a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ y $40 \pm 2^\circ\text{C}$, y se ensayan para determinar la estabilidad.

En la Tabla II, se resumen los resultados del ensayo analítico de las formulaciones A almacenadas a 40°C .

TABLA II

| % de formas oxidadas | | | |
|----------------------|-------|---------------|---------------|
| FORMULACIÓN | T = 0 | T = 2 SEMANAS | T = 3 SEMANAS |
| A1 | 1,7 | 2,8 | 3,9 |
| A1 comp. | 2,1 | 4,6 | 13,2 |
| A2 | 0,9 | 2,4 | 2,2 |
| A2 comp. | 0,8 | 4,4 | 9,2 |
| % total de agregados | | | |
| FORMULACIÓN | T = 0 | T = 2 SEMANAS | T = 3 SEMANAS |

| | | | |
|----------|-----|-----|-----|
| A1 | 3,4 | 3,1 | 3,0 |
| A1 comp. | 3,4 | 2,8 | 2,7 |
| A2 | 1,7 | 2,0 | 1,5 |
| A2 comp. | 1,8 | 2,8 | 2,1 |

En la Tabla III, se resumen los resultados del ensayo analítico de las formulaciones A almacenadas a 25°C.

TABLA III

| % de formas oxidadas | | | | |
|----------------------|-------|---------------|---------------|----------------|
| FORMULACIÓN | T = 0 | T = 4 SEMANAS | T = 8 SEMANAS | T = 12 SEMANAS |
| A1 | 1,7 | 2,4 | 2,1 | 2,1 |
| A1 comp. | 2,1 | 3,5 | 4,8 | 4,9 |
| A2 | 0,9 | 1,0 | | |
| A2 comp. | 0,8 | 1,6 | | |
| % total de agregados | | | | |
| FORMULACIÓN | T = 0 | T = 4 SEMANAS | T = 8 SEMANAS | T = 12 SEMANAS |
| A1 | 3,4 | 2,8 | 3,8 | 3,2 |
| A1 comp. | 3,4 | 1,6 | 1,8 | 1,4 |
| A2 | 1,7 | 1,4 | | |
| A2 comp. | 1,8 | 1,6 | | |

5 A partir de la Tabla II y la Tabla III, puede observarse que las formulaciones A tienen una buena estabilidad (véase porcentaje oxidado) sólo cuando se almacenan en un recipiente con medios de cierre revestidos con TEFLON, independientemente del material del cartucho. La diferencia de estabilidad es aún más evidente cuando la formulación A se almacena a 40°C (Tabla II).

Las condiciones de envasado diferentes no parecen afectar al porcentaje de agregados.

Ejemplo 2. Formulación multidosis de interferón-β-1a libre de HSA

Se preparan tres formulaciones (B-D) que tienen las composiciones (mg/ml) ilustradas en la Tabla IV.

10

TABLA IV

| FORMULACIÓN | IFN-β-1a | Manitol | Poloxámero 188 | L-Met | Alcohol bencílico | Acetato 10 mM pH 3,5 |
|-------------|----------|---------|----------------|-------|-------------------|----------------------|
| B | 0,088 | 54,6 | 1 | 0,12 | 5 | Qs 1 ml |
| C | 0,088 | 54,6 | 1 | 0,12 | 7 | Qs 1 ml |
| D | 0,088 | 54,6 | 1 | 0,12 | 9 | Qs 1 ml |

En este caso, la presencia de alcohol bencílico como agente bacteriostático permite el uso de estas formulaciones en productos farmacéuticos para una administración multidosis.

Las formulaciones B-D son preparadas de la misma manera descrita en el Ejemplo 1 para la formulación A, excepto por la inclusión de alcohol bencílico en la solución de excipientes.

15 Después de la preparación, las formulaciones B-D son envasadas usando diferentes cartuchos y medios de cierre tal como se describe en la Tabla V.

TABLA V

ES 2 471 942 T3

| FORMULACIÓN | CARTUCHO | MEDIOS DE CIERRE |
|-------------|--------------|-------------------------|
| B1 | Sin silicona | Émbolo revestido |
| B1 comp. | Sin silicona | Émbolo no revestido (1) |
| B2 | Con silicona | Émbolo revestido |
| B2 comp. | Con silicona | Émbolo no revestido (1) |
| C | Con silicona | Émbolo revestido |
| C comp. | Con silicona | Émbolo no revestido (1) |
| D | Con silicona | Émbolo revestido |
| D comp. | Con silicona | Émbolo no revestido (1) |

En este caso, además de los materiales descritos en el Ejemplo 1, se han usado unos nuevos medios de cierre:

Émbolo no revestido (2) (4023/50, West Pharmaceutical)

Ejemplo 2a. Ensayos experimentales.

5 Las formulaciones B-D, envasadas tal como se describe en la Tabla V, se almacenan a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ y $40 \pm 2^\circ\text{C}$, y se ensayan para determinar la estabilidad.

En la Tabla VI, se resumen los resultados del ensayo analítico de las formulaciones B-D almacenadas a 40°C .

TABLA VI

| % de formas oxidadas | | | |
|----------------------|-------|---------------|---------------|
| FORMULACIÓN | T = 0 | T = 2 SEMANAS | T = 3 SEMANAS |
| B1 | 1,7 | 3,1 | 4,1 |
| B1 comp. | 2,1 | 9,8 | 12,0 |
| B2 | 1,7 | 2,9 | 3,3 |
| B2 comp. | 1,5 | 6,5 | 14,2 |
| C | 1,2 | 3,0 | 3,3 |
| C comp. | 0,9 | 4,4 | 10,3 |
| D | 1,1 | 3,5 | 3,5 |
| D comp. | 1,0 | 5,5 | 14,1 |
| % total de agregados | | | |
| FORMULACIÓN | T = 0 | T = 2 SEMANAS | T = 3 SEMANAS |
| B1 | 3,4 | 3,5 | 3,4 |
| B1 comp. | 3,2 | 6,4 | 14,9 |
| B2 | 1,6 | 2,6 | 2,4 |
| B2 comp. | 1,6 | 10,5 | 11,4 |
| C | 1,7 | 3,2 | 2,6 |
| C comp. | 1,6 | 16,9 | 21,1 |
| D | 1,9 | 4,6 | 4,2 |
| D comp. | 1,7 | 31,7 | 56,5 |

En la Tabla VII se muestran los resultados del ensayo analítico de las formulaciones B-D almacenadas a 25°C .

TABLA VII

| % de formas oxidadas | | | | |
|----------------------|-------|---------------|---------------|----------------|
| FORMULACIÓN | T = 0 | T = 4 SEMANAS | T = 8 SEMANAS | T = 12 SEMANAS |
| B1 | 1,7 | 2,3 | 2,7 | 2,7 |
| B1 comp. | 2,1 | 3,6 | 4,7 | No medible |
| B2 | 1,7 | 1,7 | | |
| B2 comp. | 1,5 | 2,4 | | |
| C | 1,2 | 1,4 | | |
| C comp. | 0,9 | 1,5 | | |
| D | 1,1 | 2,0 | | |
| D comp. | 1,0 | 2,0 | | |
| % total de agregados | | | | |
| FORMULACIÓN | T = 0 | T = 4 SEMANAS | T = 8 SEMANAS | T = 12 SEMANAS |
| B1 | 3,4 | 2,8 | 3,7 | 3,1 |
| B1 comp. | 3,2 | 1,5 | 2,3 | 2,1 |
| B2 | 1,6 | 1,4 | | |
| B2 comp. | 1,6 | 1,4 | | |
| C | 1,7 | 1,6 | | |
| C comp. | 1,6 | 1,5 | | |
| D | 1,9 | 1,7 | | |
| D comp. | 1,7 | 1,9 | | |

A partir de los resultados mostrados en la Tabla VI y la Tabla VII, puede observarse una mayor estabilidad de las formulaciones almacenadas con medios de cierre revestidos con TEFLON, independientemente del material del cartucho.

- 5 En particular, en este ejemplo, se ha demostrado que las formulaciones que comprenden agente bacteriostático pueden alcanzar también una muy buena estabilidad cuando se almacenan en recipientes con medios de cierre revestidos con TEFLON. Esto es cierto incluso si contienen una gran cantidad de agente bacteriostático. De hecho, tal como se muestra (en particular, en la Tabla VI), para las formulaciones almacenadas con medios de cierre sin revestimiento, la presencia de agente bacteriostático es responsable de la estabilidad muy baja de la proteína.
- 10 Dicha buena estabilidad para este tipo de formulación es muy importante para obtener un producto farmacéutico multidosis, tal como se ha indicado anteriormente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un recipiente para una composición farmacéutica líquida, en el que el recipiente contiene una composición farmacéutica líquida lista para la inyección y que contiene interferón-β como ingrediente activo, caracterizado por que comprende unos medios de cierre revestidos por un material fluorado inerte y en el que la superficie interna del recipiente está revestida por un material inerte.
2. El recipiente según la reivindicación 1, en el que el recipiente es un vial, una jeringa precargada, una ampolla, una botella pequeña, un tubo o un cartucho para autoinyector.
3. El recipiente según la reivindicación 1 o 2, en el que el recipiente está realizado en vidrio.
- 10 4. El recipiente según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el material inerte que reviste la superficie de vidrio interna del recipiente es silicona.
5. El recipiente según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que los medios de cierre están realizados en caucho.
- 15 6. El recipiente según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el recipiente es un vial, una ampolla, una botella pequeña o un tubo y los medios de cierre son un tapón.
7. El recipiente según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el recipiente es una jeringa precargada o un cartucho para autoinyector y los medios de cierre son un émbolo.
8. El recipiente según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material inerte fluorado es TEFLON.
- 20 9. El recipiente según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición farmacéutica líquida contiene un agente bacteriostático.
10. El recipiente según la reivindicación 9, en el que el agente bacteriostático es alcohol bencílico.
11. El recipiente según la reivindicación 9 o 10, en el que el agente bacteriostático está presente a una concentración comprendida entre aproximadamente 2 y 9 mg/ml.
- 25 12. El recipiente según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición farmacéutica es una formulación líquida libre de HSA que comprende de 30 a 100 µg/ml de interferón-beta, un agente de isotonicidad, de 0,1 a 2 mg/ml de un tensioactivo, al menos 0,12 mg/ml de un antioxidante y una solución tampón capaz de mantener el pH de la formulación líquida a un valor entre 3,0 y 4,0.
13. Un producto farmacéutico que comprende un recipiente según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.