

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 190**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61K 38/02 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2015 E 15186721 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 3050556**

54 Título: **Procedimiento para la fabricación de una preparación farmacéutica que contiene acetato de glatirámico**

30 Prioridad:

28.01.2015 US 201514608126

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.07.2017

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.
(100.0%)
5 Basel Street, P.O. Box 3190
49131 Petah Tikva, IL**

72 Inventor/es:

**COHEN, RAKEFET;
HABBAH, SASSON y
SAFADI, MUHAMMAD**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 584 190 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

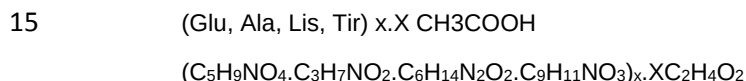
Procedimiento para la fabricación de una preparación farmacéutica que contiene acetato de glatirámero

Las divulgaciones de diversas publicaciones se incorporan en su totalidad aquí como referencia en esta solicitud con el fin de describir más completamente el estado de la técnica a la que pertenece esta invención.

5 Antecedentes de la invención

El acetato de glatirámero (GA), el ingrediente activo de Copaxone®, consiste en las sales de acetato de polipéptidos sintéticos, que contienen cuatro aminoácidos naturales: ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina con una media de fracción molar de 0,141, 0,427, 0,095 y 0,338, respectivamente. El pico de la media del peso molecular del acetato de glatirámero está entre 5.000 y 9.000 daltons. El acetato de glatirámero es identificado por anticuerpos específicos (Copaxone, Etiquetado Aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (ID de Referencia: 3443331) [en línea], TEVA Pharmaceutical Industries Ltd., 2014 [recuperado el 24 de diciembre de 2014], recuperado de Internet: <URL: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020622s089lbl.pdf>).

Químicamente, el acetato de glatirámero se designa como polímero de ácido L-glutámico con L-alanina, L-lisina y L-tirosina, acetato (sal). Su fórmula estructural es:



CAS-147245-92-9

El Copaxone® es una solución estéril, no pirogénica, transparente, incolora a ligeramente amarilla, para inyección subcutánea. Cada 1 mL de solución de Copaxone® contiene 20 mg o 40 mg de GA, el ingrediente activo, y 40mg de manitol. El pH de las soluciones es de aproximadamente 5,5 a 7,0. El Copaxone® 20mg/mL en una jeringa precargada (PFS) es un producto aprobado, cuya seguridad y eficacia están respaldadas por más de dos décadas de investigación clínica y más de una década de experiencia postcomercialización. El Copaxone® 40mg/mL en una PFS se desarrolló como una nueva formulación del ingrediente activo GA. El Copaxone® 40mg/mL es un medicamento de venta con receta médica, usado para el tratamiento de personas con formas recurrentes de esclerosis múltiple (Copaxone, Etiquetado Aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (ID de Referencia: 3443331) [en línea], TEVA Pharmaceutical Industries Ltd., 2014 [recuperado el 24 de diciembre de 2014], recuperado del Internet: <URL: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020622s089lbl.pdf>).

La solicitud de patente de los Estados Unidos US2013/0323771 describe un procedimiento para preparar una mezcla de polipéptidos similar al acetato de glatirámero y analizar el producto resultante usando mapeo de péptidos.

30 Corning Inc. "Corning Filtration Guide" 2013 (csmedia2.coming.com/LifeSciences/Media/pdf/t_filterselectionguide.pdf) describe filtros de membrana Corning que pueden ser utilizados en la preparación de péptidos.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento mejorado para la fabricación de productos farmacéuticos de GA.

Resumen de la invención

35 La patente proporciona un procedimiento para preparar una preparación farmacéutica de acetato de glatirámero y manitol en un recipiente adecuado que comprende las etapas de:

(i) obtener una solución farmacéutica acuosa de acetato de glatirámero y manitol;

(ii) filtrar la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de más de 0 °C hasta 17,5 °C para producir un filtrado; y

40 (iii) llenar el recipiente adecuado con el filtrado obtenido después de realizar la etapa (ii), para preparar así la preparación farmacéutica de acetato de glatirámero y manitol en el recipiente adecuado.

Esta patente describe también una jeringa precargada que contiene 40 mg de acetato de glatirámero y 40 mg de manitol, cuya jeringa se prepara mediante un procedimiento de la invención.

Esta patente proporciona además una solución farmacéutica acuosa que comprende 40 mg/ml de acetato de glatirámero y 40 mg/ml de manitol, en donde la solución farmacéutica acuosa

45 a) tiene una viscosidad en el intervalo de 2,0-3,5 cPa; o

b) tiene una osmolalidad en el intervalo de 275-325 mosmol/Kg.

Esta patente describe también una jeringa precargada que contiene 1 ml de una solución farmacéutica acuosa preparada mediante un procedimiento de la invención.

Esta patente describe también un inyector automatizado que comprende la jeringa precargada preparada mediante un procedimiento de la invención.

Los aspectos de la presente invención se refieren a un método de tratamiento de un paciente humano que sufre de una forma recurrente de esclerosis múltiple que comprende la administración al paciente humano de tres inyecciones subcutáneas de una dosis de 40 mg/ml de acetato de glatirámico por semana usando la jeringa precargada de esta invención, usando la solución farmacéutica acuosa de esta invención, o utilizando el inyector automatizado de esta invención para tratar al paciente humano.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Descripción esquemática del proceso de filtración por el recipiente receptor refrigerado y la carcasa del filtro.

Figura 2. Descripción esquemática del proceso de filtración por intercambiador de calor y carcasa del filtro refrigerado.

Figura 3. Registro de presión para el experimento No. 1. * La filtración de la solución de GA a temperatura ambiente controlada se detuvo y la solución restante se transfirió a los recipientes receptores refrigerados.

Figura 4. Registro de presión para el experimento No. 2. * Pausas de 3 horas y 5 horas para soluciones de GA filtradas a temperatura ambiente controlada y a temperatura reducida, respectivamente. ** Pausa de 10 horas para ambas soluciones de GA. *** Se detuvo la filtración de la solución de GA a temperatura ambiente controlada. La solución de GA restante se filtró a temperatura reducida.

Figura 5. Registro de presión para el experimento No. 3.

Figura 6. Descripción esquemática del proceso de filtración por el recipiente de mezcla refrigerado y las carcasas del filtro refrigerado tanto en el Filtro A como en el Filtro B.

Figura 7. Descripción esquemática del proceso de filtración por intercambiador de calor y carcasas de filtro refrigerado tanto en el Filtro A como en el Filtro B.

Figura 8. Descripción esquemática del proceso de filtración por la carcasa del filtro refrigerado sólo en el filtro B.

Figura 9. Descripción esquemática del proceso de filtración por carcasas de filtro refrigeradas tanto en el Filtro A como en el Filtro B.

Figura 10. Descripción esquemática del proceso de filtración por el recipiente de mezcla refrigerado.

Figura 11. Descripción esquemática del proceso de filtración por el recipiente receptor refrigerado.

Descripción detallada de la invención

Esta invención proporciona un procedimiento para preparar una preparación farmacéutica de acetato de glatirámico y manitol en un recipiente adecuado que comprende las etapas de:

- (i) obtener una solución farmacéutica acuosa de acetato de glatirámico y manitol;
- (ii) filtrar la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de más de 0 °C hasta 17,5 °C para producir un filtrado; y
- (iii) llenar el recipiente adecuado con el filtrado obtenido después de realizar la etapa (ii), para preparar así la preparación farmacéutica de acetato de glatirámico y manitol en el recipiente adecuado.

En algunas realizaciones, la etapa de filtrado (ii) comprende filtrar la solución farmacéutica acuosa a través de un primer filtro, o un primer filtro y un segundo filtro.

En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de reducir la temperatura del segundo filtro a una temperatura desde arriba de 0 °C hasta 17,5 °C.

En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además la etapa de reducir la temperatura de la solución farmacéutica acuosa a una temperatura desde arriba de 0 °C hasta 17,5 °C antes de pasar a través del segundo filtro.

En algunas realizaciones, la etapa de filtración (ii) comprende además la etapa de recibir la solución farmacéutica acuosa filtrada a través del primer filtro en un recipiente receptor.

En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además la etapa de reducir la temperatura de la solución farmacéutica acuosa a una temperatura desde arriba de 0 °C hasta 17,5 °C después de abandonar el recipiente receptor y antes de entrar en el segundo filtro.

En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de reducir la temperatura de la solución farmacéutica acuosa a una temperatura desde arriba de 0 °C hasta 17,5 °C mientras está en el recipiente receptor.

En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además la etapa de reducir la temperatura del primer filtro a una temperatura de más de 0 °C hasta 17,5 °C.

En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de reducir la temperatura de la solución farmacéutica acuosa a una temperatura desde arriba de 0 °C hasta 17,5 °C antes de pasar a través del primer filtro.

- 5 En algunas realizaciones, la etapa de obtención (i) comprende mezclar la solución farmacéutica acuosa en un recipiente de mezcla.

En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además la etapa de reducir la temperatura de la solución farmacéutica acuosa a una temperatura desde arriba de 0 °C hasta 17,5 °C después de abandonar el recipiente de mezcla y antes de entrar en el primer filtro.

- 10 En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además la etapa de reducir la temperatura de la solución farmacéutica acuosa a una temperatura desde arriba de 0 °C hasta 17,5 °C mientras se encuentra en el recipiente de mezcla.

En algunas realizaciones la solución farmacéutica acuosa se hace pasar a través del segundo filtro a una velocidad de 3-25 litros/hora.

- 15 En algunas realizaciones, la solución farmacéutica acuosa se hace pasar a través del segundo filtro preferiblemente a una velocidad de 3-22 litros/hora.

En algunas realizaciones la solución farmacéutica acuosa se hace pasar a través del segundo filtro más preferiblemente a una velocidad de 3-15 litros/hora.

- 20 En algunas realizaciones, la solución farmacéutica acuosa se hace pasar a través del segundo filtro a una velocidad más preferiblemente a una velocidad de 3-10 litros/hora.

En algunas realizaciones la presión durante la etapa de filtración (ii) y la presión durante la etapa de llenado (iii) se mantiene por debajo de 5,0 bar.

En algunas realizaciones la presión durante la etapa de filtración (ii) y la presión durante la etapa de llenado (iii) se mantiene preferiblemente por debajo de 3,0 bar.

- 25 En algunas realizaciones la presión durante la etapa de filtración (ii) y la presión durante la etapa de llenado (iii) se mantiene por debajo de 2,0 bar.

En algunas realizaciones la temperatura de la solución farmacéutica acuosa está entre 0 °C y 14 °C, o la temperatura de la solución farmacéutica acuosa se reduce a una temperatura entre 0 °C y 14 °C.

- 30 En algunas realizaciones la temperatura de la solución farmacéutica acuosa está entre 0 °C y 12 °C, o la temperatura de la solución farmacéutica acuosa se reduce a una temperatura entre 0 °C y 12 °C.

En algunas realizaciones la temperatura de la solución farmacéutica acuosa es de 2 °C-12 °C, o la temperatura de la solución farmacéutica acuosa se reduce a 2 °C-12 °C.

En algunas realizaciones la temperatura de la solución farmacéutica acuosa es de 4 °C-12 °C, o la temperatura de la solución farmacéutica acuosa se reduce a 4 °C-12 °C.

- 35 En algunas realizaciones, el filtrado se realiza usando un filtro de esterilización que tiene un tamaño de poro de 0,2 µm o menos, en el que el primero, el segundo o ambos filtros son un filtro esterilizante que tiene un tamaño de poro de 0,2 µm o menos.

En algunas realizaciones, la preparación farmacéutica en el recipiente adecuado es una solución farmacéutica acuosa que comprende 20 mg/ml de acetato de glatirámico y 40 mg/ml de manitol.

- 40 En algunas realizaciones, la preparación farmacéutica en el recipiente adecuado es una solución farmacéutica acuosa que comprende 40 mg/ml de acetato de glatirámico y 40 mg/ml de manitol.

En algunas realizaciones, la preparación farmacéutica en el recipiente adecuado es una solución farmacéutica acuosa que tiene un pH en el intervalo de 5,5-7,0.

- 45 En algunas realizaciones, la preparación farmacéutica en el recipiente adecuado es una solución farmacéutica acuosa que es una solución acuosa esterilizada que se ha esterilizado por filtración y sin someter la solución farmacéutica acuosa a calor, productos químicos o exposición a radiación.

En algunas realizaciones, la preparación farmacéutica es un polvo liofilizado de acetato de glatirámico y manitol.

En algunas realizaciones, el proceso comprende además una etapa de liofilización del filtrado después de que se haya llenado en el recipiente adecuado para formar un polvo liofilizado de acetato de glatirámero y manitol en el recipiente adecuado.

En algunas realizaciones, el recipiente adecuado es una jeringa, un vial, una ampolla, un cartucho o una infusión.

- 5 En algunas realizaciones, el recipiente adecuado es una jeringa.

En algunas realizaciones, la jeringa contiene 1 ml de una solución farmacéutica acuosa.

Esta invención describe una jeringa precargada que contiene 40 mg de acetato de glatirámero y 40 mg de manitol, cuya jeringa se prepara mediante un procedimiento de la invención.

- 10 La jeringa precargada descrita aquí, puede contener 1 ml de una solución farmacéutica acuosa de 40 mg/ml de acetato de glatirámero y 40 mg/ml de manitol.

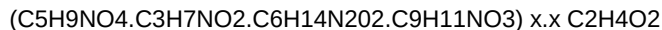
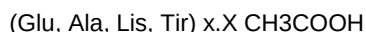
Dispositivo de inyección automatizado

El funcionamiento mecánico de un dispositivo de asistencia a la inyección automatizada puede prepararse de acuerdo con la descripción en la publicación de solicitud europea No. EP0693946 y en la Patente de Estados Unidos Nº 7.855.176, que se incorporan aquí como referencia.

- 15 Todas las combinaciones de los diversos elementos descritos aquí están dentro del alcance de la invención.

Definiciones

- 20 Tal como se usa aquí, el "acetato de glatirámero" es una mezcla compleja de las sales de acetato de polipéptidos sintéticos, que contiene cuatro aminoácidos de origen natural: ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina. El pico de la media del peso molecular del acetato de glatirámero está entre 5.000 y 9.000 daltones. Químicamente, el acetato de glatirámero se designa como polímero de ácido L-glutámico con L-alanina, L-lisina y L-tirosina, acetato (sal). Su fórmula estructural es:



CAS-147245-92-9

- 25 Tal como se utiliza aquí, la "sustancia farmacéutica del acetato de glatirámero" es el ingrediente activo del acetato de glatirámero antes de su formulación en un producto farmacéutico de acetato de glatirámero.

- 30 Tal como se utiliza aquí, un "producto farmacéutico de acetato de glatirámero" es una formulación para uso farmacéutico que contiene una sustancia farmacéutica de acetato de glatirámero. Copaxone® es un fármaco de acetato de glatirámero comercial fabricado por TEVA Pharmaceutical Industries Ltd. (Israel), que se describe en Copaxone, Etiquetado Aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Referencia: 3443331) [en línea], TEVA Pharmaceutical Industries Ltd., 2014 [recuperado el 24 de diciembre de 2014], obtenido de Internet: <URL: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020622s089lbl.pdf>, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia. Copaxone® está disponible como 20 mg/ml administrado una vez al día, y/o 40 mg/ml administrado tres veces por semana.

- 35 Como se usa aquí, un "filtro esterilizante" es un filtro con un tamaño de poro de 0,2 µm o menos que eliminará eficazmente microorganismos.

Por cualquier intervalo dado a conocer aquí, se entiende que todas las cantidades de centésima, décima y unidad entera dentro del intervalo se describen específicamente como parte de la invención. Así, por ejemplo, 1 mg a 50 mg significa que 1,1, 1,2 ... 1,9; y 2, 3 ... 49 mg de cantidades unitarias se incluyen como realizaciones de esta invención.

- 40 Esta invención se comprenderá mejor con referencia a los detalles experimentales que siguen, pero los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados son solo ilustrativos de la invención tal como se describe de forma más completa en las reivindicaciones que siguen a continuación.

Detalles experimentales

Métodos

- 45 La inyección de acetato de glatirámero (GA) de 40 mg/ml en una jeringa precargada (inyección de GA de 40 mg/ml en PFS o Copaxone® 40 mg/ml) se desarrolló como una nueva formulación del ingrediente activo acetato de glatirámero, que también se utiliza en el producto comercializado Copaxone® 20 mg/ml de solución inyectable en una jeringa precargada. El Copaxone® 40 mg/mL debe administrarse tres veces a la semana mediante inyección subcutánea a pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente. La nueva formulación se basa en la formulación de la solución

- 5 comercializada Copaxone® 20 mg/ml para inyección en una jeringa precargada. El Copaxone® 20 mg/mL es un producto aprobado, cuya seguridad y eficacia están respaldadas por más de dos décadas de investigación clínica y más de una década de experiencia postcomercialización. La única diferencia entre las formulaciones es la cantidad doble de la sustancia activa utilizada, lo que resulta en una solución con una concentración doble de acetato de glatirámico (40 mg/ml vs. 20 mg/ml). La cantidad de manitol en ambas formulaciones de Copaxone® permanece sin cambios (40 mg/ml).

Las composiciones de Copaxone® 20 mg/ml y Copaxone® 40 mg/ml se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Composiciones de Copaxone® 20mg/mL y Copaxone® 40mg/mL

Componentes	Copaxone® 20mg/mL	Copaxone® 40mg/mL
	Contenido por mL	
Acetato de Glatirámico ¹	20,0mg	40,0mg
Manitol USP/Ph.Eur.	40,0mg	40,0mg
Agua para Inyección USP/Ph.Eur/JP	q.s. a 1,0mL	q.s. a 1,0mL

- 10 1. Calculado sobre la base seca y ensayo del 100%

Se realizaron estudios para verificar que la formulación de Copaxone® 40mg/mL, su proceso de fabricación y atributos químicos, biológicos y microbiológicos son apropiados para la comercialización. También se realizaron estudios para confirmar la idoneidad del sistema de cierre de envases propuesto para el envasado de Copaxone® 40mg/mL.

- 15 Se eligió manitol como agente de tonicidad para el Copaxone® inicialmente formulado (producto liofilizado, reconstituido antes de la administración), ya que también es un ingrediente para carga. Cuando se desarrolló la formulación lista para usar de Copaxone® 20 mg/ml para inyección de jeringa precargada comercializada actualmente, también se usó manitol en esta formulación, como el osmorregulador. Finalmente, cuando se desarrolló la nueva formulación de 40 mg/ml, basada en la formulación de Copaxone® de 20 mg/ml, el manitol se mantuvo como el osmorregulador.
- 20 El manitol es ampliamente utilizado en formulaciones parenterales como un osmorregulador. Es libremente soluble en agua y estable en soluciones acuosas. Las soluciones de manitol pueden esterilizarse por filtración. En solución, el manitol no se ve afectado por el oxígeno atmosférico en ausencia de catalizadores. La concentración de manitol en el Copaxone® 40mg/mL es de 40mg/mL. El mantenimiento de la concentración de manitol en Copaxone® 40 mg/ml dio como resultado una solución esencialmente isotónica.
- 25 El agua para inyección (WFI) es el disolvente más usado y vehículo inerte en formulaciones parenterales. El agua es químicamente estable en todos los estados físicos. Es la base para muchas formas biológicas de vida, y su seguridad en formulaciones farmacéuticas es incuestionable.

Ejemplo 1

El proceso de fabricación de Copaxone® 40mg/mL comprende:

- 30 • mezclado de una solución a granel de GA y manitol en agua para inyecciones (WFI).
 • Filtración esterilizante de la solución a granel que produce la solución estéril de GA a granel.
 • Llenado aséptico de la solución estéril a granel en los barriles de la jeringa y taponado.
 • Inspección y montaje final de las jeringas llenas.

- 35 Inicialmente, la filtración de la solución a granel del recipiente de mezcla se realizó a través de un tren de filtro secuencial que consistía en dos filtros de esterilización secuenciales (filtros denominados A₁ y A₂, respectivamente) a un recipiente receptor. Desde el recipiente receptor se transfirió al recipiente intermedio en la máquina de llenado y posteriormente a través de las bombas dosificadoras y las agujas en jeringas precargadas. Sin embargo, debido a una solicitud de la Autoridad Sanitaria de colocar el filtro de esterilización lo más cerca posible del punto de llenado, el segundo filtro de esterilización se movió entre los recipientes receptores y los recipientes intermedios. En el tren de
 40 filtración actual, el primer filtro de esterilización se denominó Filtro A, y el segundo filtro de esterilización reubicado fue denominado Filtro B. Véase, Figura 1.

En línea con el proceso para la formulación aprobada de Copaxone® 20 mg/ml, todas las etapas de procesamiento de la nueva formulación de Copaxone® de 40 mg/ml se llevaron a cabo originalmente a temperatura ambiente controlada. Sin embargo, la filtración de la solución de concentración más alta dio lugar a una acumulación de presión

en el segundo filtro, el filtro B. A pesar del aumento de presión observado en el filtro B, se pudo obtener un producto farmacéutico de alta calidad por filtración de 40 mg/mL de GA a temperatura ambiente controlada, como lo confirman los datos de liberación y estabilidad. Sin embargo, se necesitó un proceso de filtración mejorado que evitó la acumulación en el segundo filtro.

5 La magnitud de flujo para los fluidos puede definirse por la presión diferencial, e inversamente moderado por la viscosidad. La viscosidad, a su vez, suele ser recíproca en relación con la temperatura (Meltzer y Jornitz, *Filtration and Purification in the Biopharmaceutical Industry*, Second Edition, CRC Press, 2007, página 166). El aumento de la temperatura de una solución disminuirá normalmente la viscosidad, aumentando así la magnitud de flujo.

10 En un intento de resolver el problema de acumulación de presión en el segundo filtro, la condición de temperatura de la filtración se elevó por encima de la temperatura ambiente controlada. Aunque la viscosidad disminuyó, la filtrabilidad disminuyó, dando como resultado un intento fallido.

Se realizaron los siguientes estudios:

15 • Estudio de validación de filtros: determinación de intervalos para los parámetros de fabricación relacionados con el filtro A esterilizante y el filtro B esterilizante de la solución a granel, así como la confirmación de la compatibilidad del filtro con el producto de fármaco.

• Proceso de Filtración: selección de las condiciones de filtración esterilizante más adecuadas para el proceso de fabricación y la calidad del producto de fármaco.

Filtros usados para la fabricación del Copaxone® 20mg/mL y el Copaxone® 40mg/mL

20 El proceso de fabricación de Copaxone® 40mg/mL se basó en el proceso utilizado para producir la solución de Copaxone® 20 mg/ml comercializada en una jeringa precargada. Por lo tanto, se utilizaron los mismos filtros utilizados para la filtración del producto comercializado.

25 Se usaron dos filtros esterilizantes, cada uno de los cuales tenía un tamaño de poro de 0,2 µm o menos, para eliminar eficazmente microorganismos. La esterilización se consigue solamente por filtración usando filtros esterilizantes y no usando otros métodos, por ejemplo, la esterilización se logra sin utilizar calor, productos químicos o exposición a la radiación.

Estudio de Validación de Filtros - Confirmación y Ajuste de Parámetros Asociados con la Compatibilidad de Filtros y con la Filtración Esterilizante

Las siguientes pruebas se realizaron para confirmar la validez del filtro:

30 • Pruebas de extraíbles: evaluación de los extraíbles liberados del filtro mediante esterilización por vapor y su eliminación del filtro por un disolvente modelo, evaluando así el volumen que se desechará después de la filtración a través del filtro B antes de comenzar el llenado aséptico.

35 • Ensayos de compatibilidad/adsorción: evaluación de la compatibilidad química de la solución de 20mg/mL de GA y 40mg/mL de GA con el material del filtro y la extensión de su adsorción al filtro, evaluando así el volumen por descartar después de la filtración a través del filtro B, antes del comienzo del llenado aséptico con el fin de proporcionar un análisis dentro de las especificaciones.

• Efecto residual: para asegurarse de que ninguna solución residual significativa de 20mg/mL de GA o 40mg/mL de GA que pueda afectar la prueba de integridad después del uso, permanezca en el filtro después de la filtración.

• Exposición bacteriana: asegurar que el proceso de filtración no afecte la capacidad del filtro para proporcionar una solución estéril.

40 Las pruebas anteriores se llevaron a cabo usando una presión máxima (hasta 5,0 bar). El estudio de validación demostró que el sistema de filtración seleccionado es capaz de proporcionar Copaxone® 20mg/mL y Copaxone® 40mg/mL de alta calidad

45 Dados los parámetros operativos y de equipo estrictos y bien definidos del proceso de filtración de la solución de GA 40mg/mL, se desarrolló un plan para mitigar el aumento potencial de la presión mediante la reducción de la temperatura de filtración.

Sin muchas expectativas, se decidió examinar el proceso de filtración de una solución a granel estéril de GA 40mg/mL a través del Filtro B bajo condiciones de temperatura reducida, utilizando los mismos filtros y el mismo tren de filtración que para la filtración a temperatura ambiente controlada.

50 Por consiguiente, se realizaron experimentos para comparar la filtración de una solución estéril a granel de GA de 40 ml/mg a través del Filtro B a temperatura reducida y temperatura ambiente controlada en el ambiente de producción y para asegurar que no hay diferencia con respecto a los perfiles de calidad y estabilidad de las soluciones filtradas. En

todos los experimentos, la solución a granel estéril se preparó de acuerdo con el tren de filtración y el mezclado estándar (ver Figura 1) y se filtró a través de dos filtros: Filtro A y Filtro B.

Los experimentos probaron dos tecnologías de enfriamiento diferentes (recipientes de recepción refrigerados vs intercambiador de calor) con filtro refrigerado. Los estudios se representan esquemáticamente en la Figura 1 y la Figura 2. Más detalles sobre estos experimentos y sus resultados se proporcionan a continuación.

Proceso de Filtración - Experimento No. 1

El objetivo del Experimento No. 1 fue comparar la filtrabilidad de un lote de solución a granel retenida y filtrada a través del Filtro B a temperatura ambiente controlada o bajo condiciones de temperatura reducida (enfriamiento por recipiente receptor de doble camisa y carcasa refrigerada del filtro B).

El estudio se representa esquemáticamente en la Figura 1. El diseño experimental y los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 2 y la Figura 3.

Tabla 2. Diseño Experimental y Resultados del Experimento No. 1.

Esquema del experimento	Filtración a temperatura reducida	Filtración a temperatura ambiente controlada
Mezclado	De acuerdo con el procedimiento ¹ estándar de fabricación	
Tiempo de espera en el recipiente receptor	13 horas	13 horas
Temperatura de la solución retenida en el recipiente receptor	6,6-10,7 °C ²	17,8-24,6 °C
Régimen previsto para la filtración a través del filtro B ³	Filtración intermitente: Etapas I - 5 pasos de filtración de filtración de aproximadamente 10 litros de solución a granel - seguido de pausas de aproximadamente 50 minutos cada una, seguido de una pausa de 5 horas. Etapas II - 4 pasos de filtración de filtración de aproximadamente 10 litros de solución a granel - seguido de pausas de aproximadamente 50 minutos cada una, seguido de una pausa de aproximadamente 10 horas. Etapas III - Filtración de la solución restante.	
volumen total de la solución a granel filtrada	Aproximadamente 125 L. Se completó la filtración.	Aproximadamente 85 litros. La filtración se detuvo debido al aumento de la presión en el Filtro B.
1. Se preparó una solución a granel y se dividió en dos porciones. Tamaño de la solución a granel: 230 litros. La filtración de la solución a temperatura ambiente controlada se detuvo después de haber pasado 85 litros a través del filtro debido al aumento de la presión y la solución restante se transfirió a los recipientes de receptores refrigerados. 2. La temperatura aumentó (hasta 14,9 °C) una vez durante la filtración después de la adición de la solución restante mantenida a temperatura ambiente. 3. Las filtraciones se llevaron a cabo en paralelo.		

Sorprendentemente, la filtración a temperatura reducida permitió que la filtración se completara sin el aumento de presión asociado con la filtración a temperatura ambiente controlada.

Ejemplo 2

Proceso de Filtración - Experimento No. 2

El primer objetivo del Experimento No. 2 fue evaluar si el enfriamiento local de la solución de GA 40mg/mL usando un Intercambiador de Calor (HE) podría mejorar la filtrabilidad a través del Filtro B refrigerado en comparación con la filtrabilidad de la misma solución a temperatura ambiente controlada.

El segundo objetivo del Experimento No. 2 fue confirmar que no hay diferencia en la calidad del producto farmacéutico introducido en jeringas a temperatura ambiente controlada y el producto farmacéutico introducido en jeringas a temperatura reducida.

Se evaluó el enfriamiento por el intercambiador de calor, ya que parecía ser mucho más fácil esterilizar con vapor que usar los recipientes receptores de doble camisa. El HE estaba situado entre el recipiente receptor y el Filtro B. Por consiguiente, a diferencia del Experimento No. 1 (en el que la solución se enfrió por los recipientes de recepción de doble camisa después de filtración a través del Filtro A y se mantuvo enfriada antes de la filtración a través del Filtro B), la solución en este experimento se mantuvo a temperatura ambiente controlada antes de la filtración de la solución de GA enfriada localmente (por HE) a través del Filtro B.

El estudio se representa esquemáticamente en la Figura 2. El diseño experimental y los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 3. La presión observada durante el curso del proceso de llenado del Experimento No. 2 se muestra en la Figura 4.

Tabla 3. Diseño Experimental y Resultados del Experimento No. 2.

Esquema del experimento	Filtración a temperatura reducida	Filtración a temperatura ambiente controlada
Mezclado	De acuerdo con el procedimiento ¹ estándar de fabricación	
Filtración en un recipiente receptor	Filtración de toda la solución a granel a través del Filtro A en un recipiente receptor mantenido a temperatura ambiente controlada	
Temperatura de la solución retenida en el recipiente receptor	Temperatura ambiente controlada	
Tiempo de espera en el recipiente receptor	19 horas	
Régimen previsto para la filtración a través del filtro B	La solución se enfría localmente a medida que se transfiere a través de un HE y se filtra a través de un filtro refrigerado B. Tres etapas consecutivas de filtración y llenado. Aproximadamente 3 horas de descanso entre la Etapa I y la Etapa II y aproximadamente 10 horas de descanso entre la Etapa II y la Etapa III.	La solución se filtra a través del Filtro B a temperatura ambiente controlada. Tres etapas consecutivas de filtración y llenado. Aproximadamente 5 horas de descanso entre la Etapa I y la Etapa II y aproximadamente 10 horas de descanso entre la Etapa II y la Etapa III.
Temperatura de la solución transferida a través del HE	6.4-12 °C	No se utilizó el HE
Duración de la filtración a través del Filtro B ²	24 horas	19 horas
Temperatura de la solución transferida a través del Filtro B	5.7-8.8 °C	Temperatura ambiente
Volumen total de la solución a granel filtrada y llenada en jeringas	154 L	63L ³
Condiciones de almacenamiento durante estudios de estabilidad	A largo plazo (2-8 °C) Acelerado (25 °C/60% RH) - 6 meses de estrés completado (40 °C/75% RH) - 3 meses completado	
Datos de estabilidad	Los datos de estabilidad mostraron que el producto farmacéutico tiene un perfil de estabilidad similar cuando se filtra a temperatura ambiente controlada o bajo condiciones de temperatura reducida. Ambos procesos de filtración muestran perfiles de impurezas similares.	

Esquema del experimento	Filtración a temperatura reducida	Filtración a temperatura ambiente controlada
1 Se preparó una solución a granel y se dividió en dos porciones. Tamaño de la solución a granel: 230 litros. 2 Ambos procesos de filtración (temperatura ambiente controlada y temperatura reducida) se llevaron a cabo en paralelo para comparación. En cada etapa, la filtración se llevó a cabo a temperatura ambiente controlada, seguido de filtración a temperatura reducida. 3 Se detuvo la filtración de la solución a temperatura ambiente controlada debido al aumento de presión y la solución restante se filtró a temperatura reducida.		

Ejemplo 3

Proceso de filtración - Experimento No. 3

- 5 Un objetivo del Experimento No. 3 fue confirmar si el enfriamiento de la solución a granel de GA de 40 mg/mL antes de la filtración, usando HE y la carcasa del filtro refrigerado, permite la filtración y el llenado de lotes de 130 L dentro de diversos regímenes de fabricación.

Otro objetivo del Experimento No. 3 fue evaluar la influencia del tiempo de retención en diversas etapas del proceso de fabricación sobre la filtrabilidad de GA de 40 mg/ml.

- 10 Otro objetivo del Experimento 3 fue demostrar con un alto grado de seguridad que la solución de GA 40 de mg/mL enfriada localmente filtrada a través del Filtro B no es diferente, en su calidad y perfil de estabilidad, a una solución de GA de 40 mg/ml filtrada a través del Filtro B en condiciones de temperatura ambiente controlada con respecto a parámetros y límites predeterminados.

Se preparó una serie de tres lotes de solución a granel, fabricados en diversos regímenes. Cada solución a granel se preparó a partir de una combinación idéntica de los mismos lotes de tres fármacos.

- 15 El diseño experimental y los resultados se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Diseño Experimental y Resultados del Experimento No. 3

Esquema del experimento	Filtración a temperatura reducida	Filtración a temperatura ambiente controlada	Filtración a temperatura reducida	Filtración a temperatura ambiente controlada
Lote No.	A	A-2 ¹	B	C
Mezclado	Mezclado estándar	Mezclado estándar	Mezclado estándar	Mezclado estándar
Tamaño del lote	Primeros 130 L de la solución A a granel	50 L restantes de la solución A a granel	180 L	180 L
Tiempo de retención en el recipiente ² de mezclado	4 horas	4 horas (la misma solución A a granel)	8 horas	3,5 horas
Tiempo de retención en el recipiente ³ receptor	1,5 horas	10,5 horas ⁴	16 horas	13 horas
Duración de filtración a través del Filtro B	7 horas	3 horas	19,5 horas	13 horas
Duración total del proceso completo (tiempo total de retención)	12,5 horas	17,5 horas	43,5 horas	29,5 horas

Esquema del experimento	Filtración a temperatura reducida	Filtración a temperatura ambiente controlada	Filtración a temperatura reducida	Filtración a temperatura ambiente controlada
Gama de temperaturas antes del Filtro B	10,4-12,2°C	Temperatura ambiente controlada	10,2-11,7°C	Temperatura ambiente controlada
Gama de temperaturas después del Filtro B	9,3-11,0°C	Temperatura ambiente controlada	9,0-10,2°C	Temperatura ambiente controlada
Presión máxima antes del Filtro B	0,6 bar	0,3 bar	0,6 bar	2,5 bar ⁵
Volumen total llenado en las jeringas	130 L	50 L	180 L	134 L
Condiciones de almacenamiento durante estudios de estabilidad	Largo plazo (2-8°C) Acelerado (25°C/60% RH) estrés (40°C/60% RH)	Estrés (40°C/60% RH)	Largo plazo(2-8°C) Acelerado (25°C/60% RH) Estrés (40°C/60% RH)	Largo plazo (2-8°C) Acelerado (25°C/60% RH) Estrés (40°C/60% RH)
Esquema del experimento	Filtración a temperatura reducida	Filtración a temperatura ambiente controlada	Filtración a temperatura reducida	Filtración a temperatura ambiente controlada
Datos de estabilidad y conclusiones	Los datos de estabilidad mostraron que el producto farmacéutico tiene un perfil de estabilidad similar en las tres condiciones de almacenamiento, independientemente de si se filtra a temperatura ambiente controlada o a condiciones de temperatura reducida. Ambos procesos de filtración dan como resultado que el producto tenga sustancialmente la misma degradación y el mismo perfil de impurezas en condiciones de estrés.			
1 Los lotes A y A-2 son de la misma solución a granel. El filtro B se reemplazó con un nuevo filtro antes de la filtración de A-2.				
2 El mezclado y tiempo de retención subsiguiente en el recipiente de mezcla (incluyendo filtración a través del filtro A).				
3 Tiempo transcurrido desde el final de la filtración a través del Filtro A hasta el comienzo de la filtración a través del Filtro B y el llenado.				
4 Dado que el A-2 se filtró y se llenó en jeringas después de la filtración y el llenado de A, el tiempo de retención indicado representa la suma del tiempo de retención de A además del tiempo que se mantuvo A-2 hasta que la filtración a temperatura ambiente controlada fue iniciada.				
5 Durante todo el llenado, se requirió un aumento gradual de la presión de filtración para mantener la magnitud de flujo que correspondería al índice requerido para el llenado continuo.				

Con base en los resultados del Experimento No. 3, se confirmó que el enfriamiento local por intercambiador de calor es suficiente para permitir la filtración de un lote de 130 L. Además, se encontró que la calidad y el perfil de estabilidad de las soluciones de GA de 40 mg/ml filtradas a temperatura ambiente controlada y temperatura reducida eran sustancialmente idénticos.

Ejemplo 4

El enfriamiento de una solución a granel de GA de 40 mg/ml a menos de 17,5 °C en el recipiente de mezcla antes de pasar en secuencia a través del filtro A refrigerado y el filtro B refrigerado (véase la figura 6) da como resultado una presión más baja durante el paso de filtración del filtro A y del filtro B comparados a la retención de la misma solución

a granel en el recipiente de mezcla y pasándola a través del filtro A y del filtro B a temperatura ambiente controlada (enfriamiento de la solución a granel usando un recipiente de mezcla de doble camisa y refrigerando los filtros usando carcasas de filtro de doble camisa).

- 5 La reducción de la temperatura de la solución a granel de GA de 40 ml/mg en el recipiente de mezcla y su paso en secuencia a través de los filtros enfriados A y B (véase la figura 6) reduce significativamente el deterioro de la filtrabilidad causado por la duración total del proceso (tiempo de retención) así como filtrando un volumen mayor, en comparación con la misma solución a granel retenida y filtrada bajo temperatura ambiente controlada.

Ejemplo 5

- 10 El enfriamiento local de la solución a granel de GA de 40 mg/ml a través de un intercambiador de calor y el paso en secuencia, de la solución a través del Filtro A refrigerado y el Filtro B refrigerado (véase la Figura 7) da como resultado una presión más baja durante el paso de filtración tanto del Filtro A como del Filtro B comparado con el paso de la misma solución a granel retenida y filtrada bajo temperatura ambiente controlada.

- 15 La reducción de la temperatura de la solución a granel de GA de 40 ml/mg utilizando un intercambiador de calor y su paso en secuencia a través del filtro A refrigerado y el filtro B refrigerado (véase la figura 7) reduce significativamente el deterioro de la filtrabilidad causado por la duración total del proceso (tiempo de retención) así como filtrando un volumen mayor, en comparación con la misma solución a granel retenida y filtrada bajo temperatura ambiente controlada.

Ejemplo 6

- 20 El paso de la solución a granel esterilizada de GA de 40 ml/mg desde el recipiente receptor a través del filtro B refrigerado (véase la figura 8) significativamente da como resultado una presión más baja durante la etapa de filtración en comparación con el paso de la misma solución a granel filtrada a través del filtro B bajo temperatura ambiente controlada.

- 25 El paso de la solución a granel esterilizada de GA de 40 ml/mg desde el recipiente receptor a través del filtro B refrigerado (véase la Figura 8) reduce significativamente el deterioro de la filtrabilidad causado por la duración total del proceso (tiempo de retención), y filtrando un volumen mayor, comparado con la misma solución a granel retenida y filtrada bajo temperatura ambiente controlada.

Ejemplo 7

- 30 El paso en secuencia de la solución a granel de GA 40mg/mL del recipiente de mezcla a través del filtro A refrigerado y filtro B refrigerado (véase la figura 9) da como resultado una presión más baja durante el paso de filtración tanto del filtro A como del filtro B en comparación con el paso de la misma solución a granel filtrada bajo temperatura ambiente controlada.

- 35 El paso en secuencia de la solución a granel de GA de 40 ml/mg desde el recipiente receptor a través del filtro A refrigerado y del filtro B (véase la figura 9) reduce significativamente el deterioro de la filtrabilidad causado por la duración total del proceso (tiempo de retención) en comparación con la misma solución a granel filtrada bajo temperatura ambiente controlada.

Ejemplo 8

- 40 El enfriamiento de una solución de GA de 40 mg/ml a menos de 17,5 °C en el recipiente de mezcla antes de pasar en secuencia a través del Filtro A y del Filtro B (véase la Figura 10) da como resultado una presión más baja durante el paso de filtración tanto del Filtro A como del Filtro B comparado con la retención de la misma solución a granel en el recipiente de mezcla y pasándola a través del filtro A y del filtro B a temperatura ambiente controlada (enfriamiento de la solución a granel usando un recipiente de mezcla de doble camisa).

- 45 La reducción de la temperatura de la solución a granel de GA de 40 ml/mg en el recipiente de mezcla y su paso en serie a través del filtro A y del filtro B (véase la figura 10) reduce significativamente el deterioro de la filtrabilidad causado por la duración total del proceso (tiempo de retención) como también filtrando mayor volumen, en comparación con la misma solución a granel retenida y bajo temperatura ambiente controlada.

Ejemplo 9

- 50 El enfriamiento de la solución a granel de GA de 40 ml/mg a menos de 17,5 °C en el recipiente receptor antes de pasar a través del filtro B (véase la figura 11) da como resultado una presión más baja durante la etapa de filtración del filtro B en comparación con la misma solución a granel en el recipiente de mezcla a temperatura ambiente controlada (enfriamiento de la solución a granel mediante el uso de recipiente de mezcla de doble camisa).

La reducción de la temperatura de la solución a granel de GA de 40 ml/mg en el recipiente receptor (véase la Figura 10) reduce significativamente el deterioro de la filtrabilidad causado por la duración total del proceso (tiempo de

retención) así como por la filtración de un volumen mayor, en comparación con la misma solución a granel mantenida bajo temperatura ambiente controlada.

Discusión de los Ejemplos 1-9

- 5 La reducción de la temperatura de la solución a granel estéril de GA 40mg/mL mejoró significativamente su filtrabilidad, como se demuestra por el aumento mucho menor de la presión sobre el filtro B durante la filtración y el llenado y por el mayor volumen que puede filtrarse a temperatura reducida. Se observaron incrementos de presión cuando se mantuvo la solución estéril a granel y se filtró a temperatura ambiente controlada, mientras que no hubo aumento significativo en la presión cuando la solución se filtró bajo condiciones de temperatura reducida.
- 10 El tiempo de retención de la solución a granel durante la filtración a través del filtro B afecta negativamente a la filtrabilidad de la solución. Sin embargo, la duración total del proceso (tiempo de retención) perjudicó significativamente menos la filtrabilidad cuando la filtración se realizó bajo condiciones de temperatura reducida. Por consiguiente, se puede utilizar un tiempo de retención más largo con filtración a temperatura reducida.
- 15 Se encontró que tanto el enfriamiento de la solución haciéndola pasar a través de un intercambiador de calor (refrigeración local) y/o el enfriamiento de toda la masa (por ejemplo, mediante un recipiente receptor de doble camisa) antes de la filtración a través de los filtros refrigerados A o B o A y B son soluciones apropiadas para filtración a temperatura reducida.
- Los datos de estabilidad acumulados indican que no hay diferencia sustancial con respecto a la calidad y el perfil de estabilidad entre la solución filtrada bajo condiciones de temperatura reducida y la solución filtrada a temperatura ambiente controlada.
- 20 En resumen, los experimentos realizados demuestran que la filtración a temperatura reducida a través del Filtro B mejoró significativamente la filtrabilidad de la solución de GA de 40 ml/mg en comparación con la filtrabilidad de la solución cuando se filtró a temperatura ambiente controlada. Además, reducir la temperatura de la solución a granel durante la etapa de mezcla o antes de pasar a través del filtro A, o reducir la temperatura del filtro A también mejora la filtrabilidad de la solución de GA de 40 ml/mg en comparación con la filtrabilidad de la solución a temperatura ambiente controlada.
- 25 En consecuencia, el proceso de fabricación propuesto para lotes comerciales de GA de 20mg/mL y GA de 40mg/mL incluye el enfriamiento de la solución antes de la filtración de la solución a granel a través del Filtro B.

Ejemplo 10

Sistema de cierre del envase

- 30 Los sistemas de cierre de envases seleccionados para el Copaxone® 40 mg/ml son los mismos que los utilizados para el producto comercializado Copaxone® 20 mg/ml PFS. El sistema de cierre del envase consiste en un barril de vidrio incoloro, un vástago impulsor de plástico y un tapón de goma gris.

Estudios de estabilidad a largo plazo y acelerado

- 35 Se dispone de datos satisfactorios de estabilidad después de un almacenamiento de hasta 36 meses en condiciones de almacenamiento a largo plazo ($5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$) y después de 6 meses de almacenamiento bajo condiciones aceleradas ($25^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}/60 \pm 5\% \text{ RH}$). Los datos demuestran que los sistemas de cierre de envase propuestos son adecuados para la protección y el mantenimiento de la calidad del fármaco a lo largo de su vida útil propuesta.

Protección contra la luz

- 40 El Copaxone® comercializado debe almacenarse protegido de la luz. Con base en esta recomendación, se propone que Copaxone® 40mg/mL sea embalado de forma similar en ampollas transparentes de PVC dentro de una caja de cartón, que proporciona protección contra la luz. Se recomienda la protección contra la luz del envase propuesto cuando se usa para Copaxone® 40mg/mL de acuerdo con los resultados obtenidos de un estudio de fotoestabilidad que compara las siguientes configuraciones de envasado:

1. Jeringa del barril de cristal y vástago impulsor (envase primario);

- 45 Jeringa de barril de vidrio y vástago impulsor en una ampolla transparente (envase secundario parcial);

Jeringa de barril de vidrio y vástago impulsor en una ampolla transparente dentro de la caja de cartón (configuración completa del envase previsto).

Como referencia, se han añadido las siguientes configuraciones:

2. Jeringa de barril de vidrio y vástago impulsor envuelto en papel de aluminio;

- 50 Barril de vidrio y vástago impulsor en una ampolla transparente envuelta en papel de aluminio.

Todos los paquetes se expusieron simultáneamente a la luz solar estandarizada (5 KLUX) durante 10 días y cerca de la luz UV durante 5 días adicionales.

- 5 Todos los resultados obtenidos del estudio de fotoestabilidad están dentro de las especificaciones. Sin embargo, el pico de impureza detectado es menor cuando el producto farmacéutico se envasa en su configuración completa de envasado. Se demostró que la caja de cartón mejora la fotoestabilidad y da una protección de la luz tan buena como la del papel de aluminio, que se considera como un protector de luz completo. Por lo tanto, se considera que la configuración de envasado prevista es adecuada para su uso.

Debe agregarse a la etiqueta del producto una declaración de almacenamiento para proteger al producto de la exposición a la luz.

10 Atributos microbiológicos

El producto medicinal es una forma farmacéutica estéril, de dosis única, dosificación parenteral. La esterilización se consigue por filtración estéril.

- 15 Se realiza una prueba de límites microbianos para la sustancia farmacológica. La esterilidad y las endotoxinas bacterianas se controlan tras la liberación y a lo largo de los estudios de estabilidad del fármaco, usando métodos de farmacopea. Los límites aplicados son idénticos a los aplicados para el Copaxone® comercializado.

Los mismos sistemas de cierre de envases se usan para el Copaxone® 20mg/mL y el Copaxone® 40mg/mL. Los estudios de pruebas de integridad realizados para demostrar la eficacia de los sistemas de cierre de envases en uso para el producto comercializado también se consideran relevantes para Copaxone® 40mg/mL.

Ejemplo 11

20 Viscosidad

- 25 Se obtuvo y se comparó la viscosidad media de lotes de Copaxone® 20 mg/ml filtrado bajo temperatura ambiente controlada y la viscosidad media de lotes de Copaxone® 40 mg/ml filtrados a temperatura reducida. La viscosidad media de diferentes lotes de Copaxone® 20 mg/ml filtrado bajo temperatura ambiente controlada se presentan en la Tabla 5. La viscosidad media de diferentes lotes de Copaxone® 40 mg/ml filtrado a temperatura reducida se indica en la Tabla 6.

Tabla 5. Viscosidad de lotes de Copaxone® 20 mg/ml filtrado bajo temperatura ambiente controlada

Lote No.	Viscosidad media [cPa]	Desviación estándar
1	1,92 ¹	0,03
2	1,58 ¹	0,00
3	1,58 ¹	0,00
4	1,57 ²	0,00
5	1,67 ²	0,01
Agua para inyección	0,93 ²	0,00
Media	1,664	
1 Cada valor es un promedio de 3 resultados individuales. Valores obtenidos con Rheocalc V2.5 Modelo LV, husillo CP40, velocidad 80 rpm, frecuencia de corte 600 1/segundo, temperatura 25 °C ±0,1		
2 Cada valor es un promedio de 6 resultados individuales. Valores obtenidos con Rheocalc V2.5 Modelo LV, husillo CP40, velocidad 80 rpm, frecuencia de corte 600 1/segundo, temperatura 25 °C ±0,1		

Tabla 6. Viscosidad de lotes de Copaxone® 40mg/mL filtrados bajo temperatura reducida

Lote No.	Viscosidad media [cPa] ¹	Desviación estándar
1	2,82	0,000
2	2,92	0,008
3	2,91	0,010

Lote No.	Viscosidad media [cPa] ¹	Desviación estándar
4	2,61	0,012
5	2,61	0,004
6	2,73	0,021
7	2,61	0,016
Media	2,743	0,007
1 Cada valor es un promedio de 6 resultados individuales. Valores obtenidos con Rheocalc V2.5 Modelo LV, husillo CP40, velocidad 80 rpm, frecuencia de corte 600 1/segundo, temperatura 25 °C ± 0,1		

Osmolalidad

Se midió la osmolalidad de lotes de Copaxone® 20 mg/ml filtrados bajo temperatura ambiente controlada y se midió la osmolalidad de lotes de Copaxone® 40 mg/ml filtrados a temperatura reducida. Las muestras de cada lote se ensayaron por triplicado. Los resultados se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7. Osmolalidad de lotes de Copaxone® 20mg/mL filtrados bajo temperatura ambiente controlada y lotes de Copaxone® 40mg/mL filtrados bajo temperatura reducida

Lote No.	Dosis de GA	Dosis de Manitol	Osmolalidad Media	Desviación estándar relativa (RSD)
Copaxone® 40mg/mL No. 1	40 mg/ml	40 mg/ml	303 mosmol/Kg	1,2
Copaxone® 40mg/mL No. 2	40 mg/ml	40 mg/ml	300 ¹ mosmol/Kg	1,7
Copaxone® 40mg/mL No. 3	40 mg/ml	40 mg/ml	302 mosmol/Kg	2,1
Copaxone® 20mg/mL No. 1	20 mg/ml	40 mg/ml	268 mosmol/Kg	2,6
Copaxone® 20mg/mL No. 2	20 mg/ml	40 mg/ml	264 mosmol/Kg	1,2
Placebo	0 mg/ml	40 mg/ml	227 mosmol/Kg	0
1 Calculado de 4 medidas.				

Los resultados muestran que la osmolalidad de los lotes de Copaxone® 40 mg/ml se encontraba dentro de los márgenes de una solución isotónica. Los resultados también muestran que los lotes de Copaxone® 40 mg/mL se ajustaron a los límites de osmolalidad del producto farmacéutico parenteral general de 300 ± 30 mosmol/Kg. Además, los resultados indican que los lotes de Copaxone® 20 mg/ml fueron ligeramente hipotónicos.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de preparación de una preparación farmacéutica de acetato de glatirámico y manitol en un recipiente adecuado que comprende las etapas de:
 - (i) obtener una solución farmacéutica acuosa de acetato de glatirámico y manitol;
 - (ii) filtrar la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de más de 0 °C hasta 17,5 °C para producir un filtrado; y
 - (iii) llenar el recipiente adecuado con el filtrado obtenido después de realizar la etapa (ii), para preparar así la preparación farmacéutica de acetato de glatirámico y manitol en el recipiente adecuado.
2. El proceso de la reivindicación 1, en el que la etapa de filtrado (ii) comprende filtrar la solución farmacéutica acuosa a través de un primer filtro, o un primer filtro y un segundo filtro.
3. El proceso de la reivindicación 2, que comprende además la etapa de reducir la temperatura del segundo filtro a una temperatura de más de 0 °C hasta 17,5 °C.
4. El proceso de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, que comprende además la etapa de reducir la temperatura de la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de más de 0 °C hasta 17,5 °C antes de pasar a través del segundo filtro.
5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en el que la etapa de filtración (ii) comprende además la etapa de recibir la solución farmacéutica acuosa filtrada a través del primer filtro en un recipiente receptor y comprende además la etapa de reducir la temperatura de la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de más de 0 °C hasta 17,5 °C después de salir del recipiente receptor y antes de entrar en el segundo filtro.
6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en el que la etapa de filtración (ii) comprende además la etapa de recibir la solución farmacéutica acuosa filtrada a través del primer filtro en un recipiente receptor y comprende además la etapa de reducir la temperatura de la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de más de 0 °C hasta 17,5 °C mientras se encuentra en el recipiente receptor.
7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 2-6, que comprende además la etapa de reducir la temperatura del primer filtro a una temperatura de más de 0 °C hasta 17,5 °C.
8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 2-7, que comprende además la etapa de reducir la temperatura de la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de más de 0 °C hasta 17,5 °C antes de pasar a través del primer filtro.
9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en el que la etapa de obtención (i) comprende
 - (a) mezclar la solución farmacéutica acuosa en un recipiente de mezcla;
 - (b) mezclar la solución farmacéutica acuosa en un recipiente de mezcla y reducir la temperatura de la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de más de 0 °C hasta 17,5 °C después de abandonar el recipiente de mezcla y antes de entrar en el primer filtro; o
 - (c) mezclar la solución farmacéutica acuosa en un recipiente de mezcla y reducir la temperatura de la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de más de 0 °C hasta 17,5 °C mientras se encuentra en el recipiente de mezcla.
10. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que
 - (a) la etapa de filtración (ii) comprende filtrar la solución farmacéutica acuosa a través de un primer filtro, o un primer filtro y un segundo filtro, y en el que la solución farmacéutica acuosa se hace pasar a través del segundo filtro a una velocidad de 3-25 litros/hora; a una velocidad de 3-22 litros/hora; a una velocidad de 3-15 litros/hora; o a una velocidad de 3-10 litros/hora;
 - (b) la presión durante la etapa de filtración (ii) y la presión durante la etapa de llenado (iii) se mantiene por debajo de 5,0 bar; o por debajo de 3,0 bar; o por debajo de 2,0 bar; o
 - (c) la etapa de filtración (ii) comprende filtrar la solución farmacéutica acuosa a través de un primer filtro, o un primer filtro y un segundo filtro, y en el que el filtrado se realiza utilizando un filtro esterilizador que tiene un tamaño de poro de 0,2 µm o menos, en el que el primero, el segundo o ambos filtros son un filtro de esterilización que tiene un tamaño de poro de 0,2 µm o menos.
11. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que
 - (a) la temperatura de la solución farmacéutica acuosa está comprendida entre 0 °C y 14 °C, o entre 0 °C y 12 °C, o entre 2 °C y 12 °C, o entre 4 °C y 12 °C; o

b) la temperatura de la solución farmacéutica acuosa se reduce a una temperatura entre 0 °C y 14 °C, o entre 0 °C y 12 °C, o entre 2 °C y 12 °C, o entre 4 °C y 12 °C.

12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que

5 (i) la preparación farmacéutica en el recipiente adecuado es una solución farmacéutica acuosa que comprende 20 mg/ml de acetato de glatirámero y 40 mg/ml de manitol, o 40 mg/ml de acetato de glatirámero y 40 mg/ml de manitol, o

(ii) la preparación farmacéutica en el recipiente adecuado es una solución farmacéutica acuosa que tiene un pH en el intervalo de 5,5-7,0.

10 13. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que la preparación farmacéutica en el recipiente adecuado es una solución farmacéutica acuosa que es una solución acuosa esterilizada que se ha esterilizado por filtración y sin someter la solución farmacéutica acuosa a calor, productos químicos, o exposición a radiación.

15 14. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la preparación farmacéutica es un polvo liofilizado de acetato de glatirámero y manitol, y el proceso comprende además una etapa de liofilizar el filtrado después de haber sido llenado en el recipiente adecuado para formar un polvo liofilizado de acetato de glatirámero y manitol en el recipiente adecuado.

15. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que

(a) el recipiente adecuado es una jeringa, vial, ampolla, cartucho o infusión; o

(b) el recipiente adecuado es una jeringa, en la que la jeringa contiene 1 ml de una solución farmacéutica acuosa.

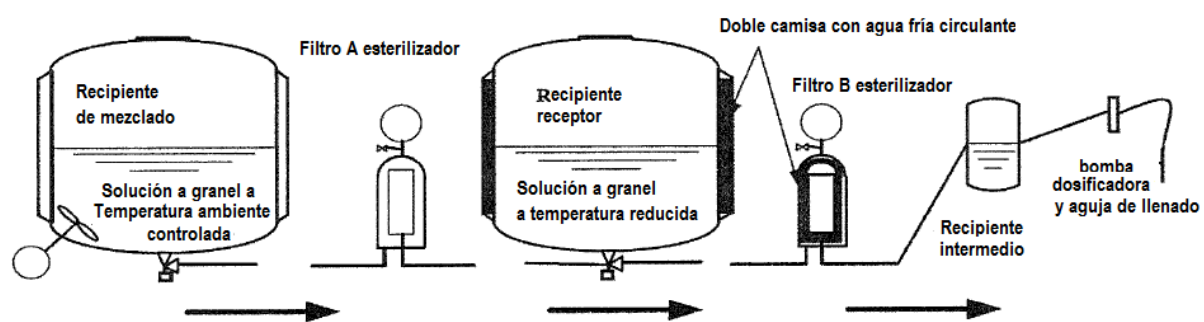


Figura 1

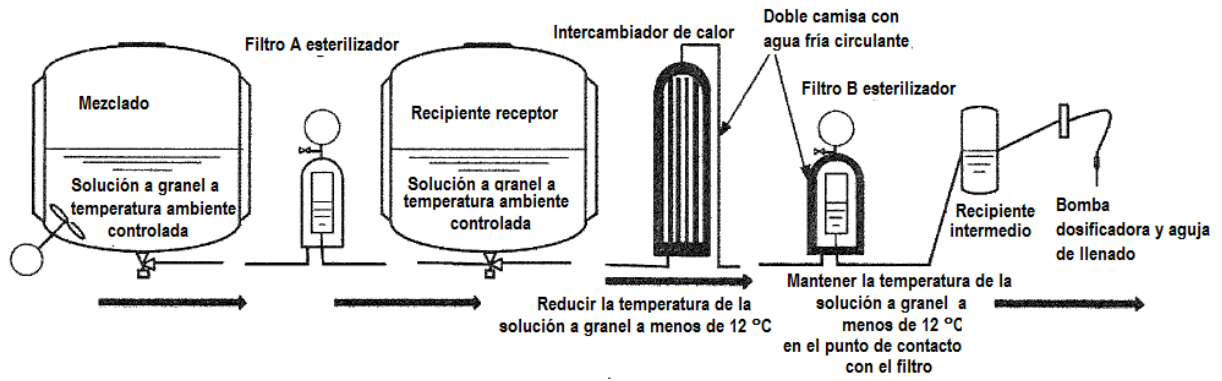


Figura 2

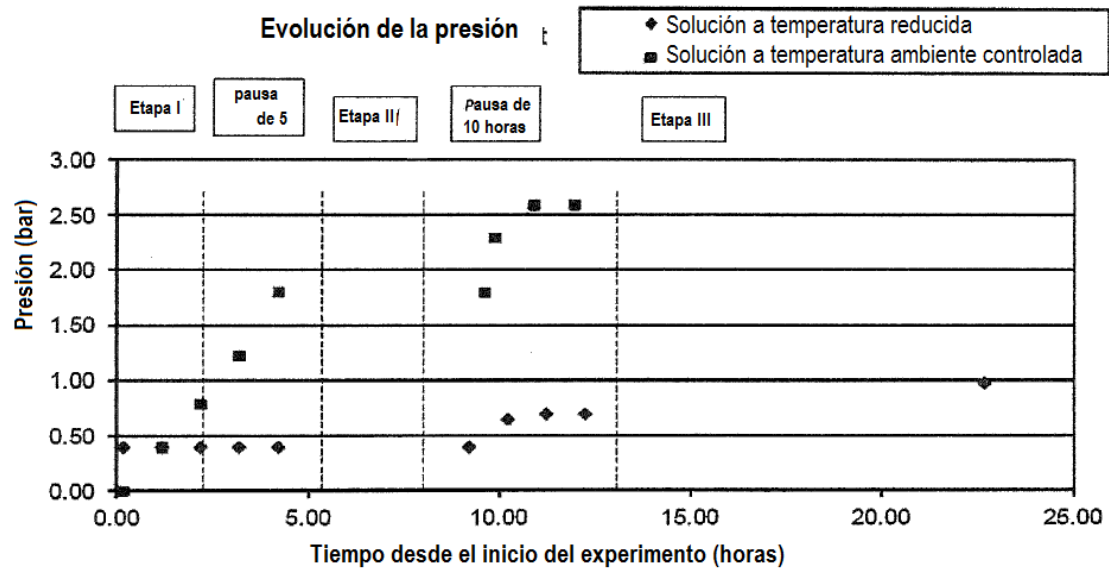


Figura 3

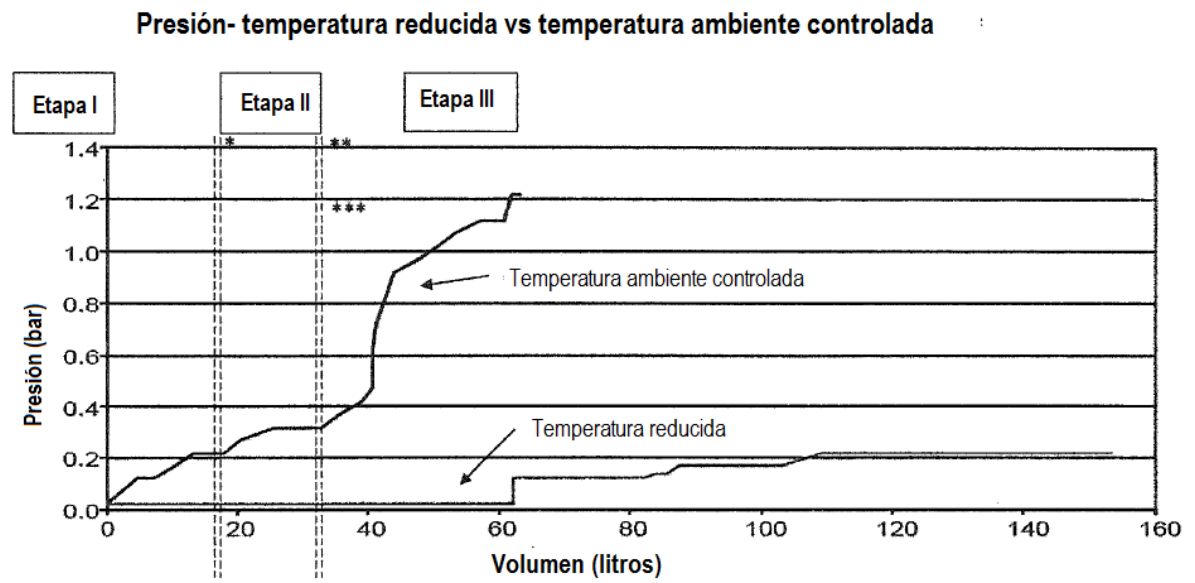


Figura 4

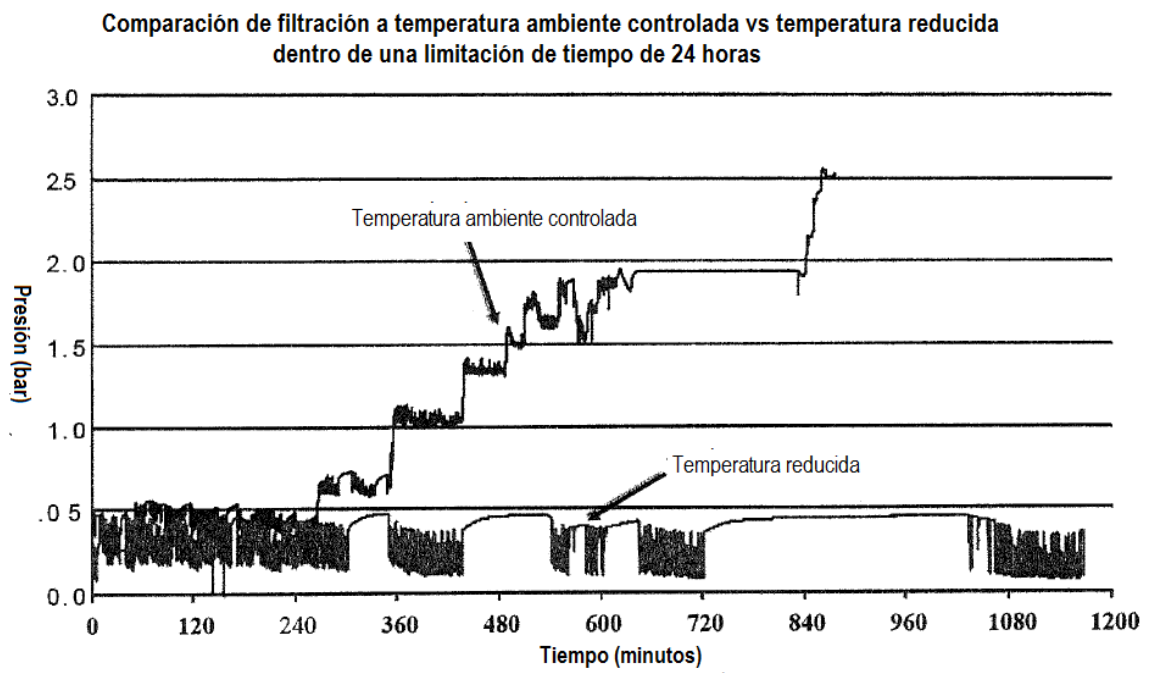


Figura 5

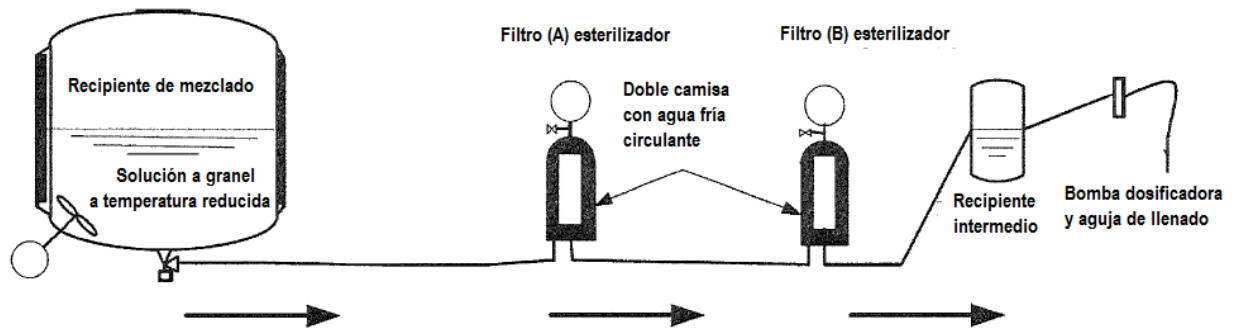


Figura 6

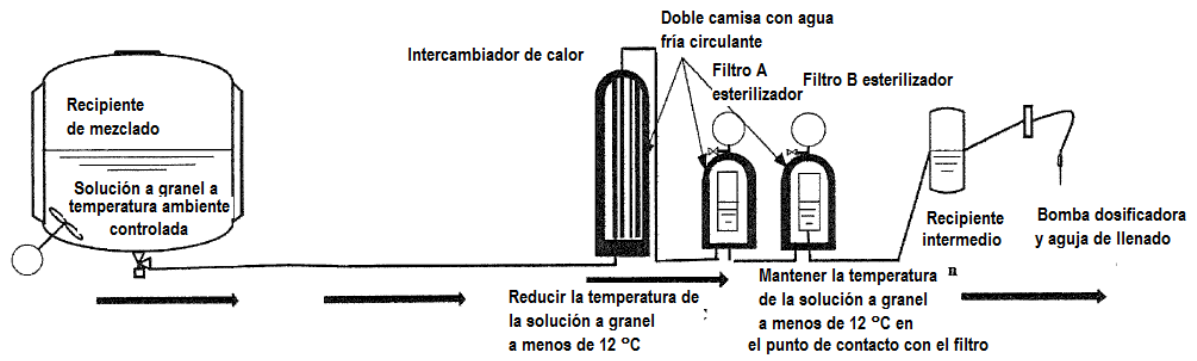


Figura 7

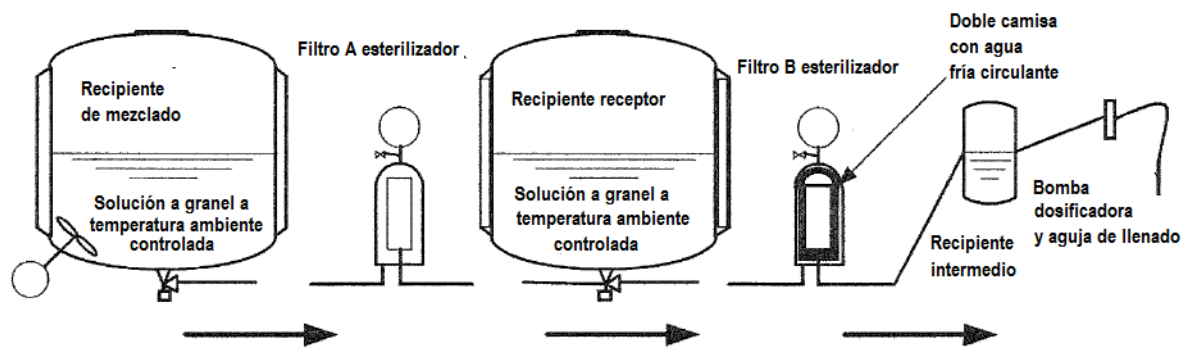


Figura 8

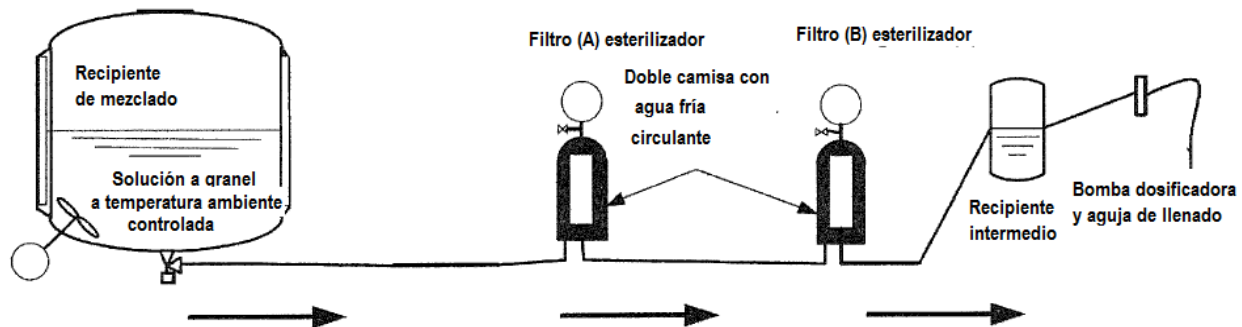


Figura 9

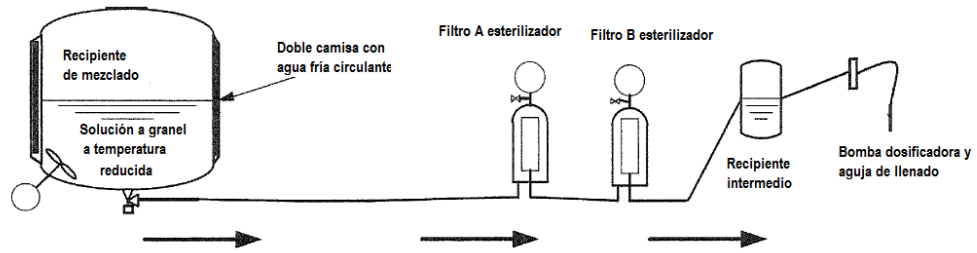


Figura 10

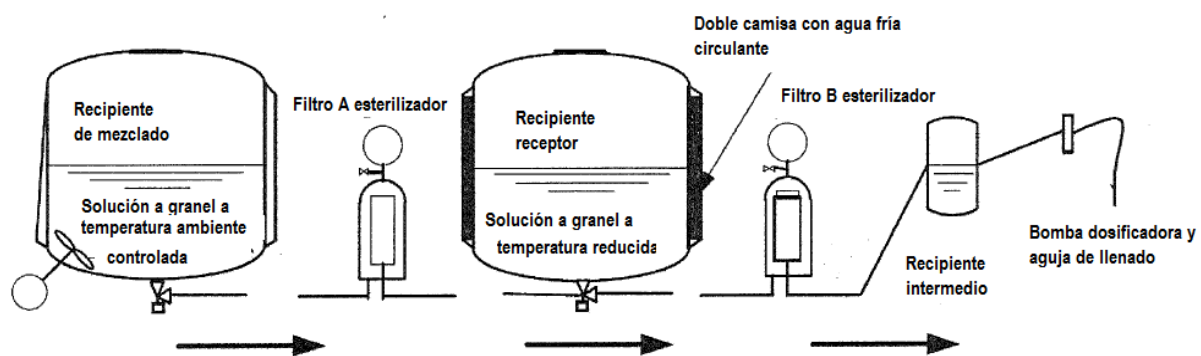


Figura 11