

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 151**

51 Int. Cl.:

A61K 38/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE SOLICITUD INTERNACIONAL PCT

T6

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2015 PCT/US2015/051203**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2016 WO2016/122722**

54 Título: **Proceso para la fabricación de un producto de acetato de glatiramero**

30 Prioridad:

28.01.2015 US 14/608,126

4H Fecha de publicación y mención BOPIK

20.10.2016

71 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;
SAFADI, Muhammad**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 585 151 T6

DESCRIPCIÓN

Proceso para la fabricación de un producto de acetato de glatiramero

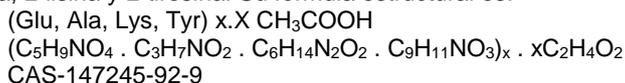
5 Esta solicitud reivindica la prioridad respecto a la Solicitud No Provisional de Estados Unidos n.º 14/608.126, presentada el 28 de enero de 2015, cuyo contenido completo se incorpora por la presente como referencia en el presente documento.

10 A lo largo de esta solicitud, se mencionan diversas publicaciones por primer autor y año de publicación. Las citas completas para estas publicaciones se presentan en la sección de referencias inmediatamente antes de las reivindicaciones. Las divulgaciones de estos documentos y las publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan por la presente en su totalidad por referencia en esta solicitud para describir más completamente el estado de la técnica a la que pertenece esta invención.

15 Antecedentes de la invención

El acetato de glatiramero (GA), el ingrediente activo de Copaxone[®], consiste en las sales de acetato de polipéptidos sintéticos que contienen cuatro aminoácidos de origen natural: ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina, con una fracción molar promedio de 0,141, 0,427, 0,095 y 0,338, respectivamente. El pico de peso molecular promedio del acetato de glatiramero es entre 5.000 y 9.000 dalton. El acetato de glatiramero se identifica mediante anticuerpos específicos (Copaxone, Food and Drug Administration Approved Labeling (ID de la Referencia: 3443331) [en línea], TEVA Pharmaceutical Industries Ltd., 2014 [recuperada el 24 de diciembre de 2014], recuperada de internet: <URL: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020622s0891bl.pdf>

25 Químicamente, el acetato de glatiramero está diseñado como un polímero de ácido L-glutámico con (sal) acetato de L-alanina, L-lisina y L-tirosina. Su fórmula estructural es:



30 Copaxone[®] es una solución no pirógena, estéril, de incolora a amarillo claro, para inyección subcutánea. Cada 1 ml de solución de Copaxone[®] contiene 20 mg o 40 mg de GA, el ingrediente activo y 40 mg de manitol. El pH de las soluciones es de aproximadamente 5,5 a 7,0. Copaxone[®] de 20 mg/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 postventa. Copaxone[®] de 40 mg/ml en PFS se desarrolló como una nueva formulación del ingrediente activo GA. Copaxone[®] de 40 mg/ml es una medicina de prescripción usada para el tratamiento de personas con formas recurrentes de esclerosis múltiple (Copaxone, Food and Drug Administration Approved Labeling (ID de la 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/2014/020622s0891bl.pdf>)

Un objeto de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado de fabricación de productos farmacéuticos de GA.

45 Sumario de la invención

La patente proporciona un proceso de preparación de una preparación farmacéutica de acetato de glatiramero y manitol en un recipiente adecuado, que comprende las etapas de:

- 50 (i) obtener una solución farmacéutica acuosa de acetato de glatiramero y manitol;
 (ii) filtrar la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de por encima 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), de manera que se prepara la preparación farmacéutica de acetato de glatiramero y manitol en el recipiente adecuado.

55 Esta patente también proporciona una jeringa precargada que contiene 40 mg de acetato de glatiramero y 40 mg del manitol, jeringa que se prepara mediante un proceso de la invención.

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

- 60 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 proporciona también una jeringa precargada que contiene 1 ml de una solución farmacéutica acuosa preparada por un proceso de la invención.

65

Esta patente también proporciona un inyector automatizado que comprende la jeringa precargada preparada por un proceso de la invención.

5 Los aspectos de la presente invención se refieren a un método de tratamiento de un paciente humano que sufre 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 glatiramer por semana usando la jeringa precargada de esta invención, usando la solución farmacéutica acuosa de esta invención o usando el inyector automático de esta invención, de tal manera que se trata al paciente humano.

10 **Breve descripción de los dibujos**

Figura 1. Descripción esquemática del proceso de filtración mediante un recipiente de recepción enfriado y carcasa del filtro.

15 Figura 2. Descripción esquemática del proceso de filtración mediante intercambiador de calor y carcasa de filtro enfriada.

Figura 3. Registro de presión para el Experimento n.º 1. * La filtración de solución de GA a temperatura ambiente controlada se detuvo y la solución restante se transfirió a los recipientes de recepción enfriados.

20 Figura 4. Registro de presión para el Experimento n.º 2: * Pausas de 3 horas y 5 horas para soluciones de GA filtradas a temperatura ambiente controlada y a presión reducida, respectivamente. ** Pausa de 10 horas para ambas soluciones de GA. *** La filtración de solución de GA a temperatura ambiente controlada se detuvo. La solución de GA restante se filtró a temperatura reducida.

25 Figura 5. Registro de presión para el Experimento n.º 3.

Figura 6. Descripción esquemática del proceso de filtración mediante recipiente de combinación enfriado y carcasas de filtro enfriadas en ambos Filtro A y Filtro B.

30 Figura 7. Descripción esquemática del proceso de filtración mediante intercambiador de calor y carcasas de filtro enfriadas en ambos Filtro A y Filtro B.

Figura 8. Descripción esquemática del proceso de filtración mediante carcasa de filtro enfriada solo en el Filtro B.

35 Figura 9. Descripción esquemática del proceso de filtración mediante carcasas de filtro enfriadas en ambos Filtro A y Filtro B.

Figura 10. Descripción esquemática del proceso de filtración mediante recipiente de combinación enfriado.

40 Figura 11. Descripción esquemática del proceso de filtración mediante recipiente de recepción enfriado.

Descripción detallada de la invención

45 Esta invención proporciona un proceso de preparación de una preparación farmacéutica de acetato de glatiramer y manitol en un recipiente adecuado, que comprende las etapas de:

- (i) obtener una solución farmacéutica acuosa de acetato de glatiramer y manitol;
- (ii) filtrar la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de por encima de 0 °C hasta 17,5 °C para producir un filtrado; y
- 50 (iii) llenar el recipiente adecuado con el filtrado obtenido después de realizar la etapa (ii), de manera que se prepara la preparación farmacéutica de acetato de glatiramer y manitol en el recipiente adecuado.

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

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

60 En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de reducir la temperatura de la solución farmacéutica acuosa a una temperatura por encima de 0 °C hasta 17,5 °C antes de hacerla 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 de recepción.

65 En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de reducir la temperatura de la solución

ES 2 585 151 T6

farmacéutica acuosa a una temperatura de por encima de 0 °C hasta 17,5 °C después de salir del recipiente de recepción y antes de entrar en el segundo filtro.

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

10 En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de reducir la temperatura del primer filtro a una temperatura de por encima 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 de por encima de 0 °C hasta 17,5 °C antes de hacerla pasar a través del primer filtro.

15 En algunas realizaciones, la etapa de obtención (ii) comprende combinar la solución farmacéutica acuosa en un recipiente de combinación.

20 En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de reducir la temperatura de la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de por encima de 0 °C hasta 17,5 °C después de salir del recipiente de combinación y antes de entrar en el primer filtro.

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

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

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

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

35 En algunas realizaciones, la solución farmacéutica acuosa se hace pasar a través del segundo filtro a una velocidad más preferentemente 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.

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

45 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 es 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.

50 En algunas realizaciones, la temperatura de la solución farmacéutica acuosa es 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.

55 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.

60 En algunas realizaciones, la filtración se realiza usando un filtro de esterilización que tiene un tamaño de poro de 0,2 µm o menor, 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 menor.

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

65

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

5 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.

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.

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

15 En algunas realizaciones, el proceso comprende además una etapa de liofilizar el filtrado después de que éste se haya llenado en el recipiente adecuado, de manera que se forma un polvo liofilizado de acetato de glatiramero y manitol en el recipiente adecuado.

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

20 En algunas realizaciones, el recipiente adecuado es una jeringa.

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

25 Esta invención proporciona una jeringa precargada que contiene 40 mg de acetato de glatiramero y 40 mg de manitol, jeringa que se prepara mediante un proceso de la invención.

De acuerdo con una realización de la jeringa precargada divulgada en el presente documento, la jeringa precargada contiene 1 ml de una solución farmacéutica acuosa de 40 mg/ml de acetato de glatiramero y 40 mg/ml de manitol.

30 De acuerdo con cualquier realización de la jeringa precargada divulgada en el presente documento, la solución farmacéutica acuosa

- a) tiene una viscosidad en el intervalo de 2,0-3,5 cPa; o
- b) tiene una osmolalidad en el intervalo de 275-330 mosmol/kg

35 De acuerdo con una realización de la jeringa precargada divulgada en el presente documento, la solución farmacéutica acuosa

- a) tiene una viscosidad en el intervalo de 2,2-3,0 cPa; o
- b) tiene una osmolalidad en el intervalo de 275-325 mosmol/kg

40 Esta invención proporciona una solución farmacéutica acuosa que comprende 40 mg/ml de acetato de glatiramero y 40 mg/ml de manitol, en la que la solución farmacéutica acuosa

- 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

45 De acuerdo con algunas realizaciones de la solución farmacéutica acuosa, la solución farmacéutica acuosa tiene una viscosidad en el intervalo de 2,0-3,5 cPa.

De acuerdo con algunas realizaciones de la solución farmacéutica acuosa, la solución farmacéutica acuosa tiene una viscosidad en el intervalo de 2,61-2,92 cPa.

50 De acuerdo con algunas realizaciones de la solución farmacéutica acuosa, la solución farmacéutica acuosa tiene una osmolalidad en el intervalo de 275-325 mosmol/kg.

De acuerdo con algunas realizaciones de la solución farmacéutica acuosa, la solución farmacéutica acuosa tiene una osmolalidad en el intervalo de 300-303 mosmol/kg.

55 De acuerdo con algunas realizaciones de la solución farmacéutica acuosa, la solución farmacéutica acuosa comprende acetato de glatiramero que tiene una viscosidad en el intervalo de 2,3-3,2 cPa.

60 De acuerdo con algunas realizaciones de la solución farmacéutica acuosa, la solución farmacéutica acuosa comprende acetato de glatiramero que tiene una viscosidad en el intervalo de 2,6-3,0 cPa.

De acuerdo con algunas realizaciones de la solución farmacéutica acuosa, la solución farmacéutica acuosa comprende acetato de glatiramero que tiene una osmolalidad en el intervalo de 290-310 mosmol/kg.

65 De acuerdo con algunas realizaciones de la solución farmacéutica acuosa, la solución farmacéutica acuosa comprende acetato de glatiramero que tiene una osmolalidad en el intervalo de 295-305 mosmol/kg.

De acuerdo con algunas realizaciones de la solución farmacéutica acuosa, la solución farmacéutica acuosa tiene un pH en el intervalo de 5,5-7,0.

5 Esta invención proporciona una jeringa precargada que contiene 1 ml de una solución farmacéutica acuosa preparada mediante la invención.

Esta invención proporciona un inyector automatizado que comprende la jeringa precargada preparada mediante la invención.

10 Esta invención proporciona un método de tratamiento de un paciente humano que sufre 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 glatiramero por semana usando la jeringa precargada esta invención, usando la solución farmacéutica acuosa de esta invención o usando el inyector automatizado de esta invención, de manera que se trata al paciente humano.

15 En algunas realizaciones, el paciente humano padece una esclerosis múltiple recurrente-remite.

20 En algunas realizaciones, el paciente humano ha experimentado un primer episodio clínico y tiene características de MIR consistentes con esclerosis múltiple.

Esta invención proporciona un proceso de preparación de una preparación farmacéutica de acetato de glatiramero y manitol en un recipiente adecuado, que comprende las etapas de:

25 (i) obtener una solución farmacéutica acuosa de acetato de glatiramero y manitol;
(ii) filtrar la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de por encima 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), de manera que se prepara la preparación farmacéutica de acetato de glatiramero y manitol en el recipiente adecuado.

30 En una realización, la etapa de filtración (ii) comprende filtrar la solución farmacéutica acuosa a través de un primer filtro y un segundo filtro.

En una realización, la etapa de obtención (i) comprende combinar la solución farmacéutica acuosa en un recipiente de combinación.

35 En una realización, el proceso comprende además la etapa de reducir la temperatura de la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de por encima de 0 °C hasta 17,5 °C mientras está en el recipiente de combinación.

40 En una realización, el proceso comprende además la etapa de reducir la temperatura del primer filtro a una temperatura de por encima de 0 °C hasta 17,5 °C.

En una realización, el proceso comprende además la etapa de reducir la temperatura del segundo filtro a una temperatura de por encima de 0 °C hasta 17,5 °C.

45 Esta invención proporciona un proceso de preparación de una preparación farmacéutica de acetato de glatiramero y manitol en un recipiente adecuado, que comprende las etapas de:

50 (i) obtener una solución farmacéutica acuosa de acetato de glatiramero y manitol;
(ii) filtrar la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de por encima 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), de manera que se prepara la preparación farmacéutica de acetato de glatiramero y manitol en el recipiente adecuado.

En una realización, la etapa de filtración (ii) comprende filtrar la solución farmacéutica acuosa a través de un primer filtro y un segundo filtro.

55 En una realización, la etapa de obtención (i) comprende combinar la solución farmacéutica acuosa en un recipiente de combinación.

60 En una realización, el proceso comprende además la etapa de reducir la temperatura de la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de por encima de 0 °C hasta 17,5 °C después de salir del recipiente de combinación y antes de entrar en el primer filtro.

En una realización, proceso comprende además la etapa de reducir la temperatura del primer filtro a una temperatura de por encima 0 °C hasta 17,5 °C.

65 En una realización, el proceso comprende además la etapa de reducir la temperatura del segundo filtro a una temperatura de por encima de 0° C hasta 17,5 °C.

Esta invención proporciona un proceso de preparación de una preparación farmacéutica de acetato de glatiramero y manitol en un recipiente adecuado, que comprende las etapas de:

- (i) obtener una solución farmacéutica acuosa de acetato de glatiramero y manitol;
- 5 (ii) filtrar la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de por encima 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), de manera que se prepara la preparación farmacéutica de acetato de glatiramero y manitol en el recipiente adecuado.

10 En una realización, la etapa de filtración (ii) comprende filtrar la solución farmacéutica acuosa a través de un primer filtro y un segundo filtro.

En una realización, el proceso comprende además la etapa de reducir la temperatura del segundo filtro a una temperatura de por encima de 0 °C hasta 17,5 °C.

15 Esta invención proporciona un proceso de preparación de una preparación farmacéutica de acetato de glatiramero y manitol en un recipiente adecuado, que comprende las etapas de:

- (i) obtener una solución farmacéutica acuosa de acetato de glatiramero y manitol;
- (ii) filtrar la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de por encima de 0 °C hasta 17,5 °C para producir un filtrado; y
- 20 (iii) llenar el recipiente adecuado con el filtrado obtenido después de realizar la etapa (ii), de manera que se prepara la preparación farmacéutica de acetato de glatiramero y manitol en el recipiente adecuado.

25 En una realización, la etapa de filtración (ii) comprende filtrar la solución farmacéutica acuosa a través de un primer filtro y un segundo filtro.

En una realización, el proceso comprende además la etapa de reducir la temperatura del primer filtro a una temperatura de por encima de 0 °C hasta 17,5 °C.

30 En una realización, el proceso comprende además la etapa de reducir la temperatura del segundo filtro a una temperatura de por encima de 0 °C hasta 17,5 °C.

Está invención proporciona un proceso de preparación de una preparación farmacéutica de acetato de glatiramero y manitol en un recipiente adecuado, que comprende las etapas de:

- (i) obtener una solución farmacéutica acuosa de acetato de glatiramero y manitol;
- 35 (ii) filtrar la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de por encima de 0 °C hasta 17,5 °C para producir un filtrado; y
- (iii) filtrar el recipiente adecuado con el filtrado obtenido después de realizar la etapa (ii), de manera que se prepara la preparación farmacéutica de acetato de glatiramero y manitol en el recipiente adecuado.

40 En una realización, la etapa de filtración (ii) comprende filtrar la solución farmacéutica acuosa a través de un primer filtro y un segundo filtro.

En una realización, la etapa de obtención (i) comprende combinar la solución farmacéutica acuosa en un recipiente de combinación.

45 En una realización, el proceso comprende además la etapa de reducir la temperatura de la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de por encima de 0 °C hasta 17,5 °C mientras está en el recipiente de combinación.

50 Esta invención proporciona un proceso de preparación de una preparación farmacéutica de acetato de glatiramero y manitol en un recipiente adecuado, que comprende las etapas de:

- (i) obtener una solución farmacéutica acuosa de acetato de glatiramero y manitol;
- (ii) filtrar la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de por encima de 0 °C hasta 17,5 °C para producir un filtrado; y
- 55 (iii) llenar el recipiente adecuado con el filtrado obtenido después de realizar la etapa (ii), de manera que se preparará la preparación farmacéutica de acetato de glatiramero y manitol en el recipiente adecuado.

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

60 En una realización la etapa de filtrado (ii) comprende además la etapa de recibir la solución farmacéutica acuosa filtrada a través del primer filtro en un recipiente de recepción.

En una realización, el proceso comprende además la etapa de reducir la temperatura de la solución farmacéutica acusa a una temperatura de por encima de 0 °C hasta 17,5 °C mientras está en el recipiente de recepción.

65

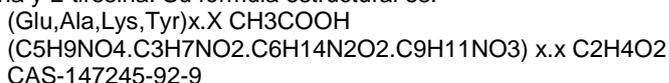
Dispositivo de inyección automatizado

El trabajo mecánico de un dispositivo de asistencia para la inyección automática puede prepararse de acuerdo con la divulgación de la publicación de solicitud europea n.º EP0693946 y la patente de Estados Unidos n.º 7.855.176, que se incorporan en el presente documento por referencia.

Todas las combinaciones de los diversos elementos descritos en el presente documento están dentro del alcance de la invención.

Definiciones

Como se usa en el presente documento "acetato de glatiramero" es una mezcla compleja de las sales acetato de polipéptidos sintéticos, que contienen cuatro aminoácidos de origen natural: ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina, y L-lisina. El pico de peso molecular promedio del acetato de glatiramero es de 5.000 y 9.000 dalton. Químicamente, el acetato de glatiramero está diseñado como un polímero de ácido L-glutámico con (sal) acetato de L-alanina, L-lisina y L-tirosina. Su fórmula estructural es:



Como se usa en el presente documento, una "sustancia farmacéutica de acetato de glatiramero" es el ingrediente activo de acetato de glatiramero antes de su formulación en un producto farmacéutico de acetato de glatiramero.

Como se usa en el presente documento, un "producto farmacéutico de acetato de glatiramero" es una formulación para uso farmacéutico que contiene una sustancia farmacéutica de acetato de glatiramero. Copaxone® es un producto farmacéutico de acetato de glatiramero comercial fabricado por TEVA Pharmaceutical Industries Ltd. (Israel), que se describe en Copaxone, Food and Drug Administration Approved ¹ Labeling (ID de la referencia: 3443331) [online], TEVA Pharmaceutical Industries Ltd., 2014 [recuperado el 24 de diciembre de 2014], Recuperado de internet: <URL: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020622s0891bl.pdf>, cuyos contenidos se incorporan por la presente en el presente documento por referencia. Copaxone® está disponible como 20 mg/ml administrados una vez al día y/o 40 mg/ml administrados tres veces por semana.

Como se usa en el presente documento, un "filtro de esterilización" es un filtro con un tamaño de poro de 0,2 µm o menor que retirará eficazmente los microorganismos.

Para cualquier intervalo divulgado en el presente documento, se entiende que todas las cantidades en centésimas, décimas y unidades enteras dentro del intervalo están divulgadas específicamente como parte de la invención. Por lo tanto, por ejemplo, de 1 mg a 50 mg significa que cantidades unitarias de 1,1, 1,2 . . . 1,9; y 2, 3 . . . 49 están incluidas como realizaciones de esta invención.

Esta invención se entenderá mejor por referencia a los Detalles Experimentales que siguen, pero los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados son solo ilustrativos de la invención que se describe más completamente en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

Detalles Experimentales

Métodos

Se desarrolló una inyección de Acetato de Glatiramero (GA) de 40 mg/ml en una jeringa precargada (inyección de GA 40 mg/ml en PFS o Copaxone® de 40 mg/ml) como una nueva formulación del ingrediente activo de acetato de glatiramero, que se usa también en el producto comercializado Copaxone® de 20 mg/ml en solución para inyección en una jeringa precargada. Copaxone® de 40 mg/ml debe administrarse tres veces a la semana mediante inyección subcutánea a los pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente. La nueva formulación está basada en la formulación de la solución comercializada de Copaxone® de 20 mg/ml para inyección en una jeringa precargada. Copaxone® de 20 mg/ml es un producto aprobado, cuya seguridad y eficiencia están respaldadas por más de dos décadas de investigación clínica y más de una década de experiencia postventa. La única diferencia entre las formulaciones es la doble cantidad la sustancia activa usada, que da como resultado una solución con una concentración doble de acetato de glatiramero (40 mg/ml frente a 20 mg/ml). La cantidad de manitol en ambas formulaciones de Copaxone® permanece sin cambiar (40 mg/ml).

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

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

Componentes	Copaxone® 20 mg/ml	Copaxone® 40 mg/ml
	Contenido por ml	
Acetato de Glatiramero ¹	20,0 mg	40,0 mg

Manitol USP/Ph.Eur.	40,0 mg	40,0 mg
Agua para inyección USP/Ph.Eur/JP	c.s. hasta 1,0 ml	c.s. hasta 1,0 ml

1. Calculado en base seca y ensayo 100 %

5 Se realizaron estudios para verificar que la formulación de Copaxone® 40 mg/ml, su proceso de fabricación y sus atributos químicos, biológicos y microbiológicos son los apropiados para su comercialización. Se realizaron también estudios para confirmar la adecuabilidad del sistema del cierre del recipiente propuesto para envasar Copaxone® de 40 mg/ml.

10 Se eligió manitol como el agente de tonicidad para el Copaxone® formulado inicialmente (producto secado por congelación, reconstituido antes de su administración) que se conoce también como agente de voluminosidad. Cuando se desarrolló la formulación lista para su uso actualmente comercializada de Copaxone® solución de 20 mg/ml para inyección con jeringa precargada, se usó manitol en esta formulación también 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 siguió siendo el osmorregulador.

15 El manitol se usa ampliamente en formulaciones parenterales como 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 Copaxone® de 40 mg/ml es de 40 mg/ml. Mantener la concentración de manitol en Copaxone® de 40 mg/ml da como resultado una solución esencialmente isotónica.

20 El agua para inyección (WFI) es el disolvente usado más ampliamente y es un vehículo inerte en formulaciones parenterales. El agua es químicamente estable en todos los estados físicos. Es la base para muchas formas de vida biológica y su seguridad en formulaciones farmacéuticas es incuestionable.

25 **Ejemplo 1**

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

- Combinar una solución másica de GA y manitol en agua para inyecciones (WFI).
- Filtración por esterilización de la solución másica produciendo la solución de GA estéril en masa.
- Llenado aséptico de la solución másica estéril en cilindros de jeringa y ponerles tapón.
- Inspección y montaje final de las jeringas cargadas.

35 Inicialmente, la filtración de la solución másica del recipiente de combinación se realizó a través de un tren de filtración secuencial que consiste en dos filtros de esterilización secuenciales (filtros denominados A₁ y A₂, respectivamente) hacia un recipiente de recepción. Desde el recipiente de recepción, se transfirió al recipiente intermedio en la máquina de llenado y además a través de bombas de dosificación y agujas a jeringas precargadas. Sin embargo, debido a la solicitud de las autoridades sanitarias de colocar un filtro de esterilización tan cerca como sea posible del punto de llenado, el segundo filtro de esterilización se movió entre los recipientes de recepción e intermedio. En el tren de filtración actual, el primer filtro de esterilización se denominó Filtro A y el segundo filtro de esterilización recolocado se denominó Filtro B. Véase la Figura 1.

40 En línea con el proceso para la formulación aprobada de Copaxone® de 20 mg/ml, todas las etapas de procesamiento de la nueva formulación de Copaxone® de 40 mg/ml se realizaron originalmente a temperatura ambiente controlada. Sin embargo, la filtración de la solución de mayor concentración da como resultado una acumulación de presión en el segundo filtro, el Filtro B. A pesar del aumento de presión observado en el Filtro B, pudo obtenerse un producto farmacéutico de alta calidad por filtración de GA de 40 mg/ml a la temperatura ambiente controlada, como se confirmó por los datos de liberación y estabilidad. No obstante, se necesitaba un proceso de filtración mejorado que evitara la acumulación en el segundo filtro.

45 El caudal para fluidos puede definirse por la presión diferencial y está inversamente moderado por la viscosidad. La viscosidad, a su vez, normalmente es recíproca respecto a la temperatura (Meltzer and Jornitz, *Filtration and Purification in the Biopharmaceutical Industry*, Segunda Edición, CRC Press, 2007, página 166). Aumentar la temperatura de una solución normalmente disminuirá la viscosidad, potenciando de esta manera el caudal.

50 En un intento por 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 capacidad de filtración disminuyó también, dando como resultado un intento fallido.

60 Se llevaron a cabo los siguientes estudios:

- Estudio de validación del filtro: Determinación de intervalos para los parámetros de fabricación relacionados con el filtro de esterilización A y el filtro de esterilización B de la solución másica, así como confirmación de la compatibilidad del filtro con el producto farmacéutico.

- Proceso de filtración: Selección de las condiciones de filtración de esterilización más adecuadas para el proceso de fabricación y la calidad del producto farmacéutico.

Filtros usados para la fabricación de Copaxone® de 20 0mg/ml y Copaxone® de 40 mg/ml

5 El proceso de fabricación de Copaxone® de 40 mg/ml estaba basado en el proceso usado para producir la solución comercializada de Copaxone® 20 mg/ml para inyección en una jeringa precargada. Por lo tanto, se usaron los mismos filtros que se usaron para filtración del producto comercializado.

10 Se usaron dos filtros de esterilización, cada uno de los cuales tenía un tamaño de poro de 0,2 µm o menor, para retirar eficazmente los microorganismos. La esterilización se consigue únicamente por filtración usando filtros de esterilización y no usando otros métodos, por ejemplo, la esterilización se consigue sin usar calor, productos químicos o exposición a radiación.

15 Estudio de validación del filtro - Confirmación y ajuste de los parámetros asociados con la compatibilidad del filtro y con la filtración por esterilización

Se realizaron los siguientes ensayos para confirmar la validez del filtro:

- *Ensayo de compuestos extraíbles* - evaluación de compuestos extraíbles liberados del filtro tras la esterilización con vapor y su retirada del filtro con un disolvente modelo, evaluando así el volumen que se va a desechar después de la filtración a través del Filtro B, antes de comenzar el llenado aséptico.
- *Ensayo de compatibilidad/adsorción* – evaluación de la compatibilidad química de una solución de GA de 20 mg/ml y GA de 40 mg/ml con el material de filtro y la extensión de su adsorción hacia el filtro, evaluando así el volumen que se va a desechar después de la filtración a través del Filtro B, antes de comenzar el llenado aséptico para proporcionar un ensayo dentro de las especificaciones.
- *Efecto residual* - Asegurar que no queda en el filtro solución de GA de 20 mg/ml o GA de 40 mg/ml residual significativa que pudiera afectar al ensayo de integridad de uso posterior después de la filtración.
- *Exposición bacteriana* - Asegurar que el proceso de filtración no afecta a la capacidad del filtro de proporcionar una solución estéril.

30 Los ensayos anteriores se realizaron usando una presión máxima (hasta 5,0 bar). El estudio de validación demostró que el sistema de filtración seleccionado es capaz de proporcionar Copaxone® de 20 mg/ml y Copaxone® de 40 mg/ml de alta calidad.

35 Dados los estrictos parámetros operacionales y del equipo bien definidos para el proceso de filtración de solución de GA de 40 mg/ml, se desarrolló un plan para mitigar el aumento potencial en la presión reduciendo la temperatura de filtración.

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

45 Por consiguiente, los experimentos se realizaron para comparar la filtración de la solución másica estéril de GA de 40 mg/ml a través del Filtro B a temperatura reducida y a temperatura ambiente controlada en el entorno de producción, y asegurar que no hay diferencia con respecto a los perfiles de calidad y estabilidad de las soluciones filtradas. En todos los experimentos, la solución másica estéril se preparó de acuerdo con el tren de combinación y filtración convencional (véase la Figura 1) y se filtró a través de dos filtros: Filtro A y Filtro B.

50 Los experimentos ensayaron dos tecnologías de enfriamiento diferentes (recipientes de recepción enfriados frente a intercambiador de calor) con filtro enfriado. Los estudios se representan esquemáticamente en la Figura 1 y la Figura 2. Otros detalles sobre estos experimentos y sus resultados se proporcionan posteriormente en el presente documento.

Proceso de Filtración - Experimento n.º 1

55 El objetivo del experimento n.º 1 era comparar la capacidad de filtración de un lote de solución másica mantenida y filtrada a través del Filtro B a temperatura ambiente controlada o en condiciones de temperatura reducida (enfriamiento mediante un recipiente de recepción de doble camisa y carcasa del Filtro B enfriada).

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

Tabla 2. Diseño experimental y resultados para el Experimento n.º 1.

Resultados del experimento	Filtración a temperatura reducida	Filtración a temperatura ambiente controlada
Combinación	De acuerdo con el procedimiento de fabricación convencional ¹	

Resultados del experimento	Filtración a temperatura reducida	Filtración a temperatura ambiente controlada
Combinación	De acuerdo con el procedimiento de fabricación convencional ¹	
Tiempo de mantenimiento en el recipiente de recepción	13 horas	13 horas
Temperatura de la solución mantenida en el recipiente de recepción	6,6-10,7 °C ²	17,8-24,6 °C
Régimen planificado para filtración a través del Filtro B ³	Filtración intermitente: <i>Fase I</i> - 5 etapas de filtración para filtrar aproximadamente 10 litros de solución másica - seguido de pausas de aproximadamente 50 minutos cada una, seguido de una pausa de 5 horas. <i>Fase II</i> - 4 etapas para filtrar aproximadamente 10 litros de solución másica - seguido de pausas de aproximadamente 50 minutos cada una, seguido de una pausa de aproximadamente 10 horas. <i>Fase III</i> - Filtración de la solución restante.	
Volumen total de la solución másica filtrada	Aproximadamente 125 l. La filtración se completó.	Aproximadamente 85 l. La filtración se detuvo debido al aumento de presión en el Filtro B.

1 Se preparó una solución másica y se dividió en dos porciones. Tamaño de la solución másica: 230 litros. La filtración de la solución a temperatura ambiente controlada se detuvo después de que hubieran pasado 85 litros a través del filtro, debido al aumento de presión y la solución restante se transfirió a los recipientes de recepción enfriados.

5 2 La temperatura aumentó (hasta 14,9 °C) de 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.

10 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 n.º 2

15 El primer objetivo del Experimento n.º 2 era evaluar si el enfriamiento local de una solución de GA de 40 mg/ml usando un Intercambiador de Calor (HE) podía mejorar la capacidad de filtración a través del Filtro B enfriado en comparación con la capacidad de filtro de la misma solución másica a temperatura ambiente controlada.

20 El segundo objetivo del Experimento n.º 2 era confirmar que no hay diferencia en la calidad del producto farmacéutico cargado en jeringas a temperatura ambiente controlada y el producto farmacéutico cargado en jeringas a temperatura reducida.

25 El enfriamiento mediante el intercambiador de calor se evaluó puesto que parecía mucho más fácil esterilizar con vapor que usar los recipientes de recepción con doble camisa. El HE estaba localizado entre el recipiente de recepción y el Filtro B. En consecuencia, a diferencia del Experimento n.º 1 (en cual la solución se enfrió mediante los recipientes de recepción de doble camisa después de la filtración a través del Filtro A y se mantuvo fría 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 (mediante el HE) a través del Filtro B.

30 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 transcurso del proceso de llenado del Experimento n.º 2 se muestra en la Figura 4.

35 **Tabla 3. Diseño experimental y resultados para el Experimento n.º 2**

Resultados del Experimento	Filtración a temperatura reducida	Filtración a temperatura ambiente controlada
Combinación	De acuerdo con un procedimiento de fabricación convencional ¹	
Filtración en un recipiente de recepción	Filtración de toda la solución másica a través del Filtro A en un recipiente de recepción mantenido a temperatura ambiente controlada	
Temperatura de la solución mantenida en el recipiente de recepción	Temperatura ambiente controlada	

Resultados del Experimento	Filtración a temperatura reducida	Filtración a temperatura ambiente controlada
Tiempo de mantenimiento en el recipiente de recepción	19 horas	
Régimen planificado para filtración a través del Filtro B	La solución se enfría localmente según se transfiere a través del HE y se filtra a través del Filtro B enfriado. Tres fases de filtración y llenado consecutivas. Aproximadamente 3 horas de parada entre la <i>Fase I</i> y la <i>Fase II</i> y aproximadamente 10 horas de parada entre la <i>Fase II</i> y la <i>Fase III</i> .	La solución se filtra a través del Filtro B a temperatura ambiente controlada. Tres fases de filtración y llenado consecutivas. Aproximadamente 5 horas de parada entre la <i>Fase I</i> y la <i>Fase II</i> y aproximadamente 10 horas de parada entre la <i>Fase II</i> y la <i>Fase III</i> .
Temperatura de la solución transferida a través del HE	6,4-12 °C	No se utiliza 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 másica filtrada y cargada en las jeringas	154 l	63 l ³
Condiciones de almacenamiento durante los estudios de estabilidad	Largo plazo (2-8 °C) Acelerada (25 °C/60 % HR) - completada en 6 meses Bajo tensión (40 °C/75 % HR) - completada en 3 meses	
Datos de estabilidad	Los datos de estabilidad mostraban que el producto farmacéutico tiene un perfil de estabilidad similar cuando se filtra a temperatura ambiente controlada o en condiciones de temperatura reducida. Ambos procesos de filtración demuestran perfiles de impureza similares.	

1 Se preparó una solución másica y se dividió en dos porciones. Tamaño de solución másica: 230 litros.

2 Ambos procesos de filtración (temperatura reducida y temperatura ambiente controlada) se llevaron a cabo en paralelo para comparación. En cada fase, la filtración se llevó a cabo a temperatura ambiente controlada, seguido de filtración a temperatura reducida.

5 3 La filtración de la solución a temperatura ambiente controlada se detuvo debido al aumento de presión y la solución restante se filtró a temperatura reducida.

Ejemplo 3

10 *Proceso de filtración - Experimento n.º 3*

Un objetivo del Experimento n.º 3 era confirmar si el enfriamiento de la solución másica de GA de 40 mg/ml antes de la filtración, usando el HE y la carcasa de filtro enfriada, permite la filtración y llenado de lotes con un tamaño de 130 l dentro de diversos regímenes de fabricación.

15 Otro objetivo del Experimento n.º 3 era evaluar la influencia del tiempo de mantenimiento en diversas fases del proceso de fabricación sobre la capacidad de filtración de GA de 40 mg/ml.

20 Otro objetivo del Experimento 3 era demostrar con un alto grado de precisión que la solución de GA de 40 mg/ml enfriada localmente y filtrada a través del Filtro B no es diferente en lo que respecta al perfil de calidad y estabilidad que la solución de GA de 40 mg/ml filtrada a través del Filtro B en condiciones de temperatura ambiente controlada con respecto a los parámetros y límites predeterminados.

25 Se preparó una serie de tres lotes de solución másica, fabricada en diversos regímenes. Cada solución másica se preparó a partir de una combinación idéntica de los mismos tres lotes de sustancia farmacéutica.

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

Tabla 4. Diseño experimental y resultados para el Experimento n.º 3

ES 2 585 151 T6

Resultados del Experimento	Filtración a temperatura reducida	Filtración a temperatura ambiente controlada	Filtración a temperatura reducida	Filtración a temperatura ambiente controlada
Lote n.º	A	A-2 ¹	B	C
Combinación	Combinación convencional	Combinación convencional	Combinación convencional	Combinación convencional
Tamaño de lote	Primeros 130 l de la solución másica A	50 l restantes de la solución másica A	180 l	180 l
Tiempo de mantenimiento en recipiente de combinación ²	4 horas	4 horas (misma solución másica que en A)	8 horas	3,5 horas
Tiempo de mantenimiento en recipiente de combinación ³	1,5 horas	10,5 horas ⁴	16 horas	13 horas
Duración de la filtración a través del Filtro B	7 horas	3 horas	19,5 horas	13 horas
Duración total del proceso completo (tiempo de mantenimiento total)	12,5 horas	17,5 horas	43,5 horas	29,5 horas
Intervalo de temperatura antes del Filtro B	10,4-12,2 °C	Temperatura ambiente controlada	10,2-11,7 °C	Temperatura ambiente controlada
Intervalo de temperatura 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 cargado en las jeringas	130 l	50 l	180 l	134 l
Condiciones de almacenamiento durante los estudios de estabilidad	Largo plazo (2-8 °C) Acelerada (25 °C/60 % HR) Bajo tensión (40 °C/60 % HR)	Bajo tensión (40 °C/60 % HR)	Largo plazo (2-8 °C) Acelerada (25 °C/60 % HR) Bajo tensión (40 °C/60 % HR)	Largo plazo (2-8 °C) Acelerada (25 °C/60 % HR) Bajo tensión (40 °C/60 % HR)
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 que se filtre a temperatura ambiente controlada o en condiciones de temperatura reducida. Ambos procesos de filtración dan como resultado un producto que tiene sustancialmente la misma degradación y perfil de impurezas en las condiciones bajo tensión.			

1 Los lotes A y A-2 son de la misma solución másica. El Filtro B se reemplazó por un nuevo filtro antes de la filtración de A-2.

2 Combinación y tiempo de mantenimiento posterior en el recipiente de combinación (incluyendo filtración a través del Filtro A).

5 3 Tiempo desde el final de la filtración a través del Filtro A hasta el comienzo de la filtración a través del Filtro B y llenado.

4 Desde que A-2 se filtró y cargó en jeringas después de la filtración y llenado de A, el tiempo de mantenimiento indicado representa la suma del tiempo de mantenimiento de A, además del tiempo que A-2 se mantuvo hasta que se inició la filtración a temperatura ambiente controlada.

10 5 Durante el llenado, se requirió un aumento gradual de la presión de filtración para mantener el caudal que correspondería a la velocidad requerida para un llenado continuo.

Basándose en los resultados del Experimento n.º 3, se confirmó que el enfriamiento local mediante intercambiador de calor es suficiente para posibilitar la filtración de un lote de 130 l. Además, se encontró que el perfil de calidad y estabilidad de las soluciones de GA de 40 mg/ml filtradas a temperatura ambiente controlada y temperatura reducida eran sustancialmente idénticos.

Ejemplo 4

20 El enfriamiento de una solución másica de GA 40 mg/ml por debajo de 17,5 °C en el recipiente de combinación antes

de hacerla pasar a través del Filtro A enfriado y el Filtro B enfriado en secuencia (véase la Figura 6) da como resultado una menor presión durante la etapa de filtración de ambos Filtro A y Filtro B, en comparación con el mantenimiento de la misma solución másica en el recipiente de combinación y hacerla pasar a través del Filtro A y el Filtro B a temperatura ambiente controlada (Enfriamiento de la solución másica usando un recipiente de combinación de doble camisa y enfriamiento de los filtros usando carcasas de filtro de doble camisa).

Reducir la temperatura de la solución másica de GA 40 mg/ml en el recipiente de combinación y hacerla pasar a través del filtro A y el Filtro B enfriados en secuencia (véase la Figura 6) reduce significativamente la afectación de la capacidad de filtración causada por la duración total del proceso (tiempo de mantenimiento) así como por la filtración de un volumen mayor, en comparación con la misma solución másica mantenida y filtrada a temperatura ambiente controlada.

Ejemplo 5

El enfriamiento local de una solución másica de GA de 40 mg/ml mediante un intercambiador de calor y haciendo pasar la solución a través del Filtro A enfriado y el Filtro B enfriado en secuencia (véase la Figura 7) da como resultado una menor presión durante la etapa de filtración de ambos Filtros A y Filtro B en comparación con hacer pasar la misma solución másica mantenida y filtrada a temperatura ambiente controlada.

Reducir la temperatura de la solución másica de GA de 40 mg/ml usando un intercambiador de calor y haciéndola pasar a través del Filtro A enfriado y el Filtro B enfriado en secuencia (véase la Figura 7) reduce significativamente la afectación de la capacidad de filtrado provocada para la duración total del proceso (tiempo de mantenimiento) así como el volumen de filtrado mayor, en comparación con la misma solución másica mantenida y filtrada a temperatura ambiente controlada.

Ejemplo 6

Hacer pasar la solución másica esterilizada de GA de 40 mg/ml desde el recipiente de recepción a través del Filtro B enfriado (véase la Figura 8) da como resultado una presión significativamente menor durante la etapa de filtración en comparación con hacer pasar la misma solución másica filtrada a través del Filtro B a temperatura ambiente controlada.

Hacer pasar la solución másica esterilizada de GA de 40 mg/ml desde el recipiente de recepción a través del Filtro B enfriado (véase la Figura 8) reduce significativamente la afectación de la capacidad de filtración provocada por la duración total del proceso (tiempo de mantenimiento) así como por la filtración de un volumen mayor, en comparación con la misma solución másica mantenida y filtrada a temperatura ambiente controlada.

Ejemplo 7

Hacer pasar la solución másica de GA de 40 mg/ml desde el recipiente de combinación a través del Filtro A enfriado y el Filtro B enfriado en secuencia (véase la Figura 9) da como resultado una menor presión durante la etapa de filtración tanto del Filtro A como del Filtro B en comparación con hacer pasar la misma solución másica filtrada a temperatura ambiente controlada.

Hacer pasar la solución másica esterilizada de GA de 40 mg/ml desde el recipiente de recepción a través del Filtro A enfriado y el Filtro B enfriado en secuencia (véase la Figura 9) reduce significativamente la afectación de la capacidad de filtración provocada por la duración total del proceso (tiempo de mantenimiento) así como por la filtración de un mayor volumen, en comparación con la misma solución másica filtrada a temperatura ambiente controlada.

Ejemplo 8

El enfriamiento de una solución másica de GA de 40 mg/ml por debajo de 17,5 °C en el recipiente de combinación antes de hacerla pasar a través del Filtro A y el Filtro B en secuencia (véase la Figura 10) da como resultado una menor presión durante la etapa de filtración tanto del Filtro A como del Filtro B, en comparación con el mantenimiento de la misma solución másica en el recipiente de combinación y hacerla pasar a través del Filtro A y el Filtro B a temperatura ambiente controlada (enfriamiento de la solución másica usando un recipiente de combinación de doble camisa).

Reducir la temperatura de la solución másica de GA de 40 mg/ml en el recipiente de combinación y hacerla pasar a través del Filtro A y el Filtro B en serie (véase la Figura 10) reduce significativamente la afectación de la capacidad de filtración provocada por la duración total del proceso (tiempo de mantenimiento) así como filtrar un volumen mayor, en comparación con la misma solución másica mantenida a temperatura ambiente controlada.

Ejemplo 9

Enfriar la solución másica de GA de 40 mg/ml por debajo de 17,5 °C en el recipiente de recepción antes de hacerla pasar a través del Filtro B (véase la Figura 11) da como resultado una menor presión durante la etapa de filtración del Filtro B, en comparación con el mantenimiento de la misma solución másica en el recipiente de combinación a temperatura ambiente controlada (enfriamiento de la solución másica usando un recipiente de combinación de doble camisa).

Reducir la temperatura de la solución másica de GA de 40 mg/ml en el recipiente de recepción (véase la Figura 10) reduce significativamente la afectación de la capacidad de filtración provocada por la duración total del proceso (tiempo de mantenimiento) así como la filtración de un mayor volumen, en comparación con la misma solución másica mantenida a temperatura ambiente controlada.

Análisis de los Ejemplos 1-9

Reducir la temperatura de una solución másica estéril de GA de 40 mg/ml mejora significativamente su capacidad de filtración, como se demuestra por el aumento mucho menor de la presión en el Filtro B durante la filtración y llenado, y por el mayor volumen que puede filtrarse a temperatura reducida. Se observaron aumentos de presión cuando la solución másica estéril se mantenía y filtraba a temperatura ambiente controlada, mientras que no había un aumento significativo en la presión cuando la solución se filtró en condiciones de temperatura reducida.

El tiempo de mantenimiento de la solución másica durante la filtración a través del Filtro B afecta negativamente a la capacidad de filtración de la solución. Sin embargo, la duración total del proceso (tiempo de mantenimiento) afectaba a la capacidad de filtración significativamente menos cuando la filtración se realizaba en condiciones de temperatura reducida. En consecuencia, puede usarse un tiempo de mantenimiento más largo con la filtración de temperatura reducida.

Tanto el enfriamiento de la solución haciéndola pasar a través de un intercambiador de calor (enfriamiento local) y/o como el enfriamiento de la solución másica en su totalidad (por ejemplo, mediante un recipiente de recepción de doble camisa) antes de la filtración a través de los Filtros A o B enfriados o A y B se encontró que eran soluciones adecuadas para filtración a temperatura reducida.

Los datos de estabilidad acumulada indican que no hay una diferencia sustancial con respecto al perfil de calidad y estabilidad entre la solución filtrada en condiciones de temperatura reducida y la solución filtrada a temperatura ambiente controlada.

En resumen, los experimentos realizados muestran que la filtración a temperatura reducida a través del Filtro B mejoraba significativamente la capacidad de filtración de una solución de GA de 40 mg/ml en comparación con la capacidad de filtración de la solución cuando se filtraba a temperatura ambiente controlada. Además, reducir la temperatura de la solución másica durante la fase de combinación o antes de hacerla pasar a través del Filtro A, o reducir la temperatura del Filtro A también mejora la capacidad de filtración de la solución de GA de 40 mg/ml en comparación con la capacidad de filtración de la solución a temperatura ambiente controlada.

En consecuencia, el proceso de fabricación propuesto para los lotes comerciales de GA 20 mg/ml y GA 40 mg/ml incluye el enfriamiento de la solución antes de la filtración de la solución másica a través del Filtro B.

Ejemplo 10

Sistema de cierre del recipiente

Los sistemas de cierre de recipiente seleccionados para la Copaxone[®] de 40 mg/ml son los mismos que los usados para el producto comercializado Copaxone[®] de 20 mg/ml PFS. El sistema de cierre de recipiente consiste en un cilindro de vidrio incoloro, una varilla de émbolo de plástico y un tapón de goma gris.

Estudios de estabilidad a largo plazo y acelerada

Están disponibles los datos de estabilidad satisfactorios después de hasta 36 meses de almacenamiento en condiciones de almacenamiento a largo plazo (5 °C ± 3 °C) y después de 6 meses de almacenamiento en condiciones aceleradas (25 °C ± 2 °C/60 ± 5 % HR). Los datos demuestran que los sistemas de cierre del recipiente propuestos son adecuados para protección y mantenimiento de la calidad del producto farmacéutico a lo largo de su vida útil propuesta.

Protección frente a la luz

El Copaxone[®] comercializado debe almacenarse protegido de la luz. Basándose en esta recomendación, se propone que el Copaxone[®] de 40 mg/ml se envase similarmente en blísteres transparentes de PVC dentro de una caja de cartón, que proporciona protección frente a la luz. La protección frente a la luz del envase propuesto cuando se usa

para Copaxone® de 40 mg/ml se recomienda de acuerdo con los resultados obtenidos a partir de un estudio de fotosensibilidad que compara las siguientes configuraciones de envasado:

1. Jeringa de cilindro de vidrio y vástago del émbolo (envase primario);
- Jeringa de cilindro de vidrio y vástago del émbolo en blíster transparente (envase secundario parcial);
- 5 Jeringa de cilindro de vidrio y vástago del émbolo en blíster transparente dentro de una caja de cartón (configuración de envasado pretendida completa).

Como referencia, se añadieron las siguientes configuraciones:

2. Jeringa de cilindro de vidrio y vástago del émbolo envuelto en lámina de aluminio;
- 10 Cilindro de vidrio y vástago de émbolo en un blíster transparente envuelto en una lámina de aluminio.

Todos los envases se expusieron simultáneamente a luz solar normalizada (5 KLUX) durante 10 días y luz del UV cercano durante 5 días más.

15 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 de envasado completa. La caja de cartón mostró mejorar la fotoestabilidad y da una protección frente a la luz tan buena como la de la lámina de aluminio, que se considera un protector frente a la luz completo. La configuración de envasado pretendida, por lo tanto, se considera adecuada para su uso.

20 Debe añadirse un aviso sobre el almacenamiento para proteger el producto de la exposición a la luz a la etiqueta del producto.

Atributos microbiológicos

25 El producto medicinal es una forma de dosificación parenteral, monodosis, estéril. La esterilización se consigue por filtración estéril.

30 Se realiza un ensayo de límites microbianos para la sustancia farmacéutica. La esterilidad y endotoxinas bacterianas se supervisan tras la liberación a través de estudios de estabilidad del producto farmacéutico, usando métodos de la farmacopea. Los límites aplicados son idénticos a los aplicados para el Copaxone® comercializado.

35 Se usan los mismos sistemas de cierre de recipiente para Copaxone® de 20 mg/ml y Copaxone® de 40 mg/ml. Los estudios de ensayo de integridad realizados para demostrar la eficacia de los sistemas de cierre del recipiente durante el uso para el producto comercializados se consideran también relevantes para Copaxone® de 40 mg/ml.

Ejemplo 11

Viscosidad

40 Se obtuvieron y compararon la viscosidad promedio de lotes de Copaxone® de 20 mg/ml filtrados a temperatura ambiente controlada y la viscosidad promedio de lotes de Copaxone® de 40 mg/ml filtrados a temperatura reducida. En la Tabla 5 se presenta la viscosidad promedio de diferentes lotes de Copaxone® de 20 mg/ml filtrados a temperatura ambiente controlada. En la Tabla 6 se presenta la viscosidad promedio de diferentes lotes de Copaxone® de 40 mg/ml filtrados a temperatura reducida.

Tabla 5. Viscosidad de lotes de Copaxone® de 20 mg/ml filtrados en condiciones de temperatura ambiente

Lote n.º	Viscosidad promedio [cPa]	Desviación Típica
1	1,92 ¹	0,03
2	1,58 ¹	0,00
3	1,58 ¹	0,00
4	1,57 ¹	0,00
5	1,67 ²	0,01
Agua para inyección	0,93 ²	0,00
Promedio	1,664	

1 Cada valor es un promedio de 3 resultados individuales. Valores obtenidos usando Rheocalc V2.5 Modelo LV, Husillo CP40, velocidad 80 rpm, Velocidad de Cizalladura 600 1/s, Temperatura 25 °C ± 0,1.

50 2 Cada valor es un promedio de 6 resultados individuales. Valores obtenidos usando Rheocalc V2.5 Modelo LV, Husillo CP40, velocidad 80 rpm, Velocidad de Cizalladura 600 1/s, Temperatura 25 °C ± 0,1.

Tabla 6. Viscosidad de lotes de Copaxone® de 40 mg/ml filtrados a temperatura reducida

Lote n.º	Viscosidad promedio [cPa] ¹	Desviación Típica
1	2,82	0,000
2	2,92	0,008

Lote n.º	Viscosidad promedio [cPa] ¹	Desviación Típica
3	2,91	0,010
4	2,61	0,012
5	2,61	0,004
6	2,73	0,021
7	2,61	0,016
Promedio	2,743	0,007

1 Cada valor es un promedio de 6 resultados individuales. Valores obtenidos usando Rheocalc V2.5 Modelo LV, Husillo CP40, velocidad 80 rpm, Velocidad de Cizalla dura 600 1/s, Temperatura 25 °C ± 0,1.

Osmolalidad

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

10 **Tabla 7. Osmolalidad de lotes de Copaxone[®] de 20 mg/ml filtrados a temperatura ambiente controlada y lotes de Copaxone[®] de 40 mg/ml filtrados a temperatura reducida**

Lote n.º	Dosis de GA	Dosis de manitol	Osmolalidad promedio	Desviación típica relativa (RSD)
Copaxone [®] 40 mg/ml n.º 1	40 mg/ml	40 mg/ml	303 mosmol/kg	1,2
Copaxone [®] 40 mg/ml n.º 2	40 mg/ml	40 mg/ml	300 ¹ mosmol/kg	1,7
Copaxone [®] 40 mg/ml n.º 3	40 mg/ml	40 mg/ml	302 mosmol/kg	2,1
Copaxone [®] 20 mg/ml n.º 1	20 mg/ml	40 mg/ml	268 mosmol/kg	2,6
Copaxone [®] 20 mg/ml n.º 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 a partir de 4 mediciones.

15 Los resultados muestran que la osmolalidad de los lotes de Copaxone[®] de 40 mg/ml estaba perfectamente dentro de los intervalos de una solución isotónica. Los resultados muestran también que los lotes de Copaxone[®] de 40 mg/ml se adaptaban al producto farmacéutico parenteral general con límites de osmolalidad de 300 ± 30 mosmol/kg.

Además, los resultados indican que los lotes de Copaxone[®] 20 mg/ml eran ligeramente hipotónicos.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar una preparación farmacéutica de acetato de glatiramero y manitol en un recipiente adecuado, que comprende las etapas de:
- 5 (i) obtener una solución farmacéutica acuosa de acetato de glatiramero y manitol;
(ii) filtrar la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de por encima 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), de manera que se prepara la preparación farmacéutica de acetato de glatiramero y manitol en el recipiente adecuado.
- 10 2. El proceso de la reivindicación 1, en el que la etapa de filtración (ii) comprende filtrar la solución farmacéutica acuosa a través de un primer filtro, o de 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 por encima de 0 °C hasta 17,5 °C.
- 15 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 por encima de 0 °C hasta 17,5 °C antes de hacerla pasar a través del segundo filtro.
- 20 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 de recepción.
- 25 6. El proceso de la reivindicación 5 que comprende además la etapa de reducir la temperatura de la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de por encima de 0 °C hasta 17,5 °C después de salir del recipiente de recepción y antes de entrar en el segundo filtro.
- 30 7. El proceso de la reivindicación 5 o la reivindicación 6 que comprende además la etapa de reducir la temperatura de la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de por encima de 0 °C hasta 17,5 °C mientras está en el recipiente de recepción.
8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 2-7 que comprende además la etapa de reducir la temperatura del primer filtro a una temperatura de por encima de 0 °C hasta 17,5 °C.
- 35 9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 2-8 que comprende además la etapa de reducir la temperatura de la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de por encima de 0 °C hasta 17,5 °C antes de hacerla pasar a través del primer filtro.
- 40 10. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 2-9, en el que la etapa de obtención (i) comprende combinar la solución farmacéutica acuosa en un recipiente de combinación.
- 45 11. El proceso de la reivindicación 10 que comprende además la etapa de reducir la temperatura de la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de por encima de 0 °C hasta 17,5 °C después de salir del recipiente de combinación y antes de entrar en el primer filtro.
12. El proceso de la reivindicación 10 o la reivindicación 11 que comprende además la etapa de reducir la temperatura de la solución farmacéutica acuosa a una temperatura de por encima de 0 °C hasta 17,5 °C mientras está en el recipiente de combinación.
- 50 13. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 2-14, en el que la solución farmacéutica acuosa se hace pasar a través del segundo filtro a una velocidad de 3-25 litros/hora; preferentemente a una velocidad de 3-22 litros/hora; más preferentemente a una velocidad de 3-15 litros/hora; o más preferentemente a una velocidad de 3-10 litros/hora.
- 55 14. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que 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 preferentemente por debajo de 3,0 bar.
- 60 15. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que 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.
- 65 16. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que la temperatura de la solución farmacéutica acuosa es entre 0 °C y 14 °C, o la temperatura de la solución farmacéutica acusa se reduce a una temperatura entre 0 °C y 14 °C.

17. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que la temperatura de la solución farmacéutica acuosa es 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.
- 5 18. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que 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.
19. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que 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.
- 10 20. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que la filtración se realiza usando un filtro de esterilización que tiene un tamaño de poro de 0,2 μm o menor, en el que el primer, el segundo o ambos filtros, son un filtro de esterilización que tiene un tamaño de poro de 0,2 μm o menor.
- 15 21. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que la preparación farmacéutica en el recipiente adecuado es una solución farmacéutica acuosa que comprende 20 mg/ml de acetato de glatiramero y 40 mg/ml de manitol.
- 20 22. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que la preparación farmacéutica en el recipiente adecuado es una solución farmacéutica acuosa que comprende 40 mg/ml de acetato de glatiramero y 40 mg/ml de manitol.
23. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en el que la preparación farmacéutica en el recipiente adecuado es una solución farmacéutica acuosa que tiene un pH en el intervalo de 5,5-7,0.
- 25 24. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, 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.
- 30 25. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que la preparación farmacéutica es un polvo liofilizado de acetato de glatiramero y manitol.
- 35 26. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o 25 que comprende además una etapa de liofilizar el filtrado después de que se haya llenado en el recipiente adecuado de manera que forme un polvo liofilizado de acetato de glatiramero y manitol en el recipiente adecuado.
27. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en el que el recipiente adecuado es una jeringa, vial, ampolla, cartucho o infusión.
- 40 28. El proceso de la reivindicación 27, en el que el recipiente adecuado es una jeringa.
29. El proceso de la reivindicación 28, en el que la jeringa contiene 1 ml de una solución farmacéutica acuosa.
- 45 30. Una jeringa precargada que contiene 40 mg de acetato de glatiramero y 40 mg de manitol, jeringa que se prepara por el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29.
31. La jeringa precargada de la reivindicación 30, en la que la que la jeringa precargada contiene 1 ml de una solución farmacéutica acuosa de 40 mg/ml de acetato de glatiramero y 40 mg/ml de manitol.
- 50 32. La jeringa precargada de la reivindicación 31, en la que la solución farmacéutica acuosa
- a) tiene una viscosidad en el intervalo de 2,0-3,5 cPa; o
- b) tiene una osmolalidad en el intervalo de 270-330 mosmol/kg.
- 55 33. La jeringa precargada de la reivindicación 32, en la que la solución farmacéutica acuosa
- a) tiene una viscosidad en el intervalo de 2,2-3,0 cPa; o
- b) tiene una osmolalidad en el intervalo de 275-325 mosmol/kg.
- 60 34. Una solución farmacéutica acuosa que comprende 40 mg/ml de acetato de glatiramero y 40 mg/ml de manitol, en la que la solución farmacéutica acuosa
- a) tiene una viscosidad en el intervalo de 2,0-3,5 cPa; o
- 65 b) tiene una osmolalidad en el intervalo de 275-325 mosmol/kg.

35. La solución farmacéutica acuosa de la reivindicación 34, en la que la solución farmacéutica acuosa tiene una viscosidad en el intervalo de 2,0-3,5 cPa.
- 5 36. La solución farmacéutica acuosa de la reivindicación 34 o 35, en la que la solución farmacéutica acuosa tiene una viscosidad en el intervalo de 2,61-2,92 cPa.
37. La solución farmacéutica acuosa de la reivindicación 34, en la que la solución farmacéutica acuosa tiene una osmolalidad en el intervalo de 275-325 mosmol/kg.
- 10 38. La solución farmacéutica acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 34-37, en la que la solución farmacéutica acuosa tiene una osmolalidad en el intervalo de 300-303 mosmol/kg.
- 15 39. La solución farmacéutica acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 34-38, en la que la solución farmacéutica acuosa tiene un pH en el intervalo de 5,5-7,0.
- 20 40. Una jeringa precargada que contiene 1 ml de la solución farmacéutica acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 34-39.
41. Un inyector automatizado que comprende la jeringa precargada de una cualquiera de las reivindicaciones 30-33 o 40.
- 25 42. Un método de tratamiento de un paciente humano que sufre una forma recurrente de esclerosis múltiple que comprende administración al paciente humano de tres inyecciones subcutáneas de una dosis de 40 mg/ml de acetato de glatiramer por semana usando la jeringa precargada de una cualquiera de las reivindicaciones 30-33 o 40, usando la solución farmacéutica acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 34-39, o usando el inyector automatizado de la reivindicación 41, de manera que se trata al paciente humano.
- 30 43. El método de la reivindicación 42, en el que el paciente humano padece esclerosis múltiple recurrente-remitente.
44. El método de la reivindicación 42, en el que el paciente humano ha experimentado un primer episodio clínico y tiene características de MRI consistentes con esclerosis múltiple.

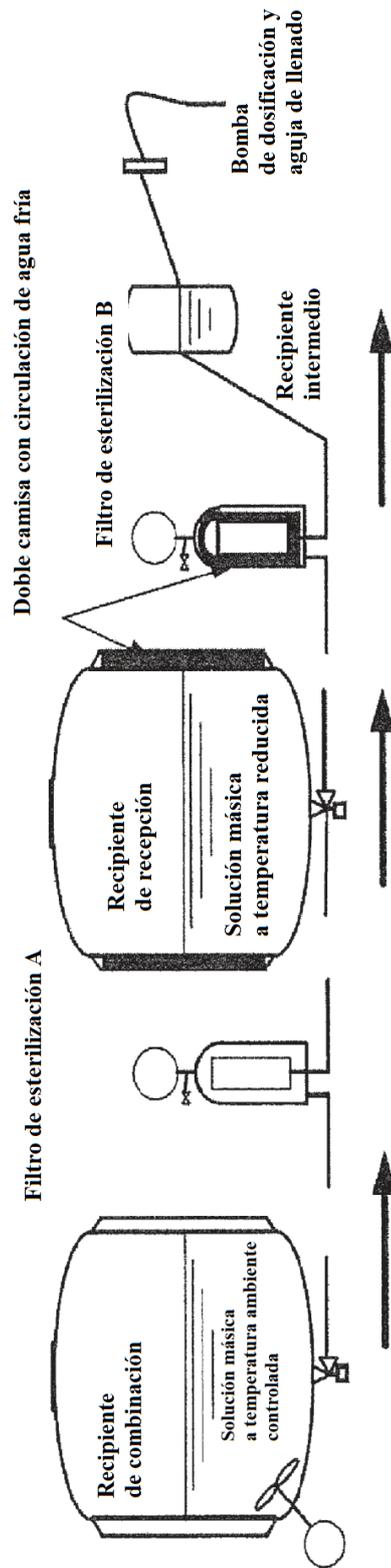


Figura 1

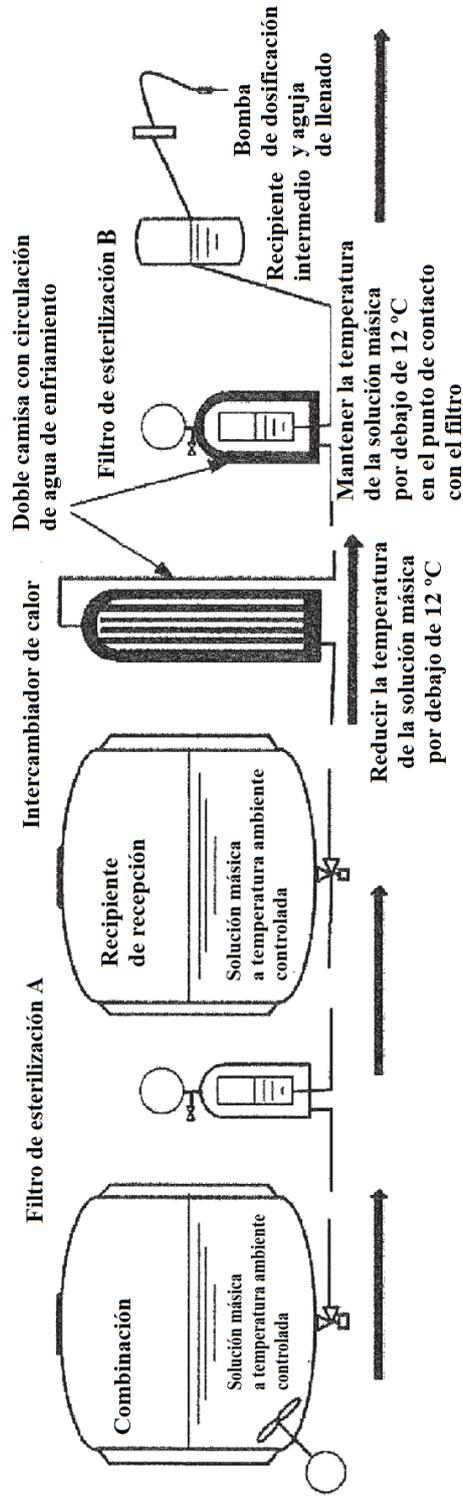


Figura 2

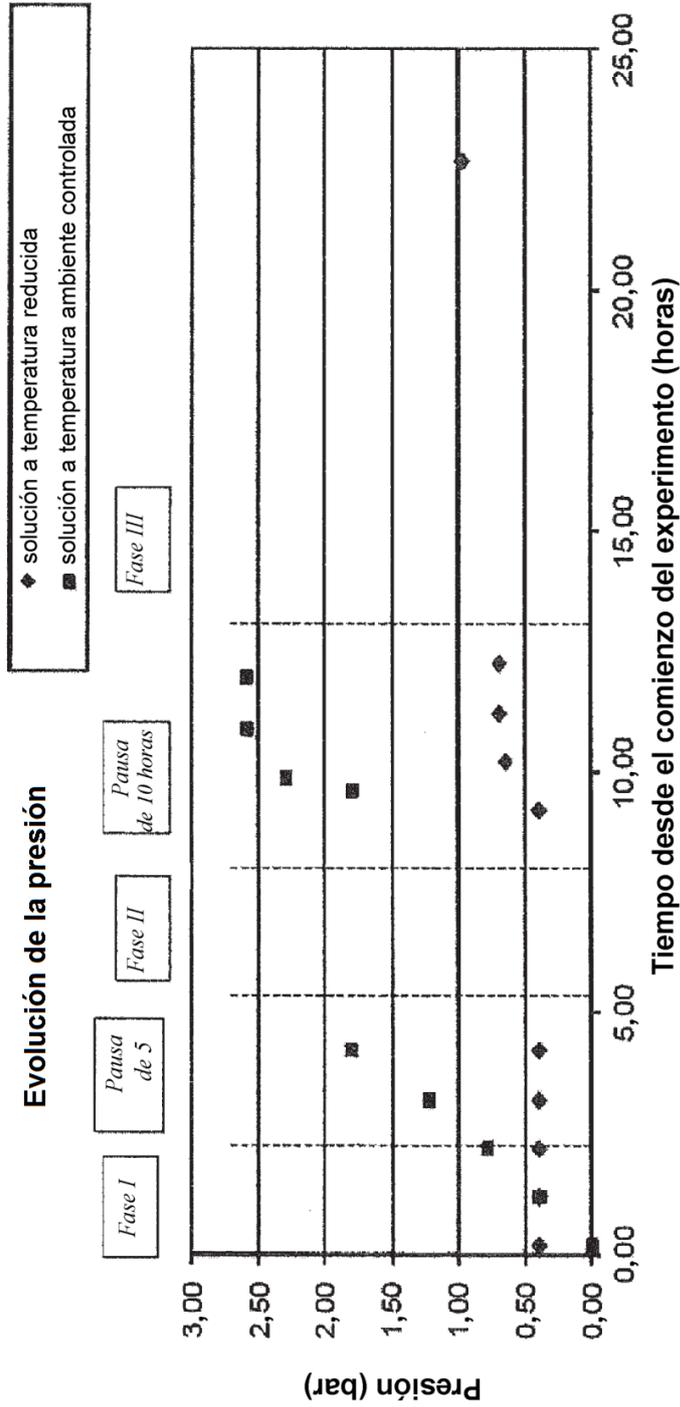


Figura 3

Presión - Temperatura reducida frente a temperatura ambiente controlada

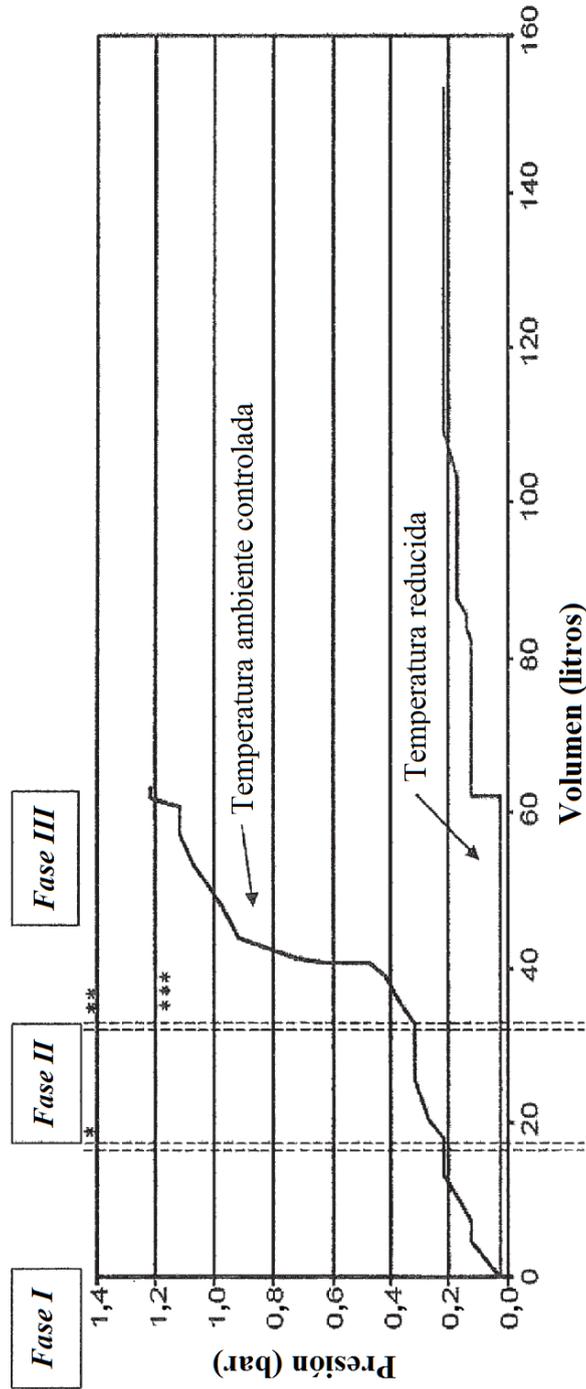


Figura 4

Comparación de filtración a temperatura ambiente controlada frente a temperatura reducida con una limitación de tiempo de 24 horas

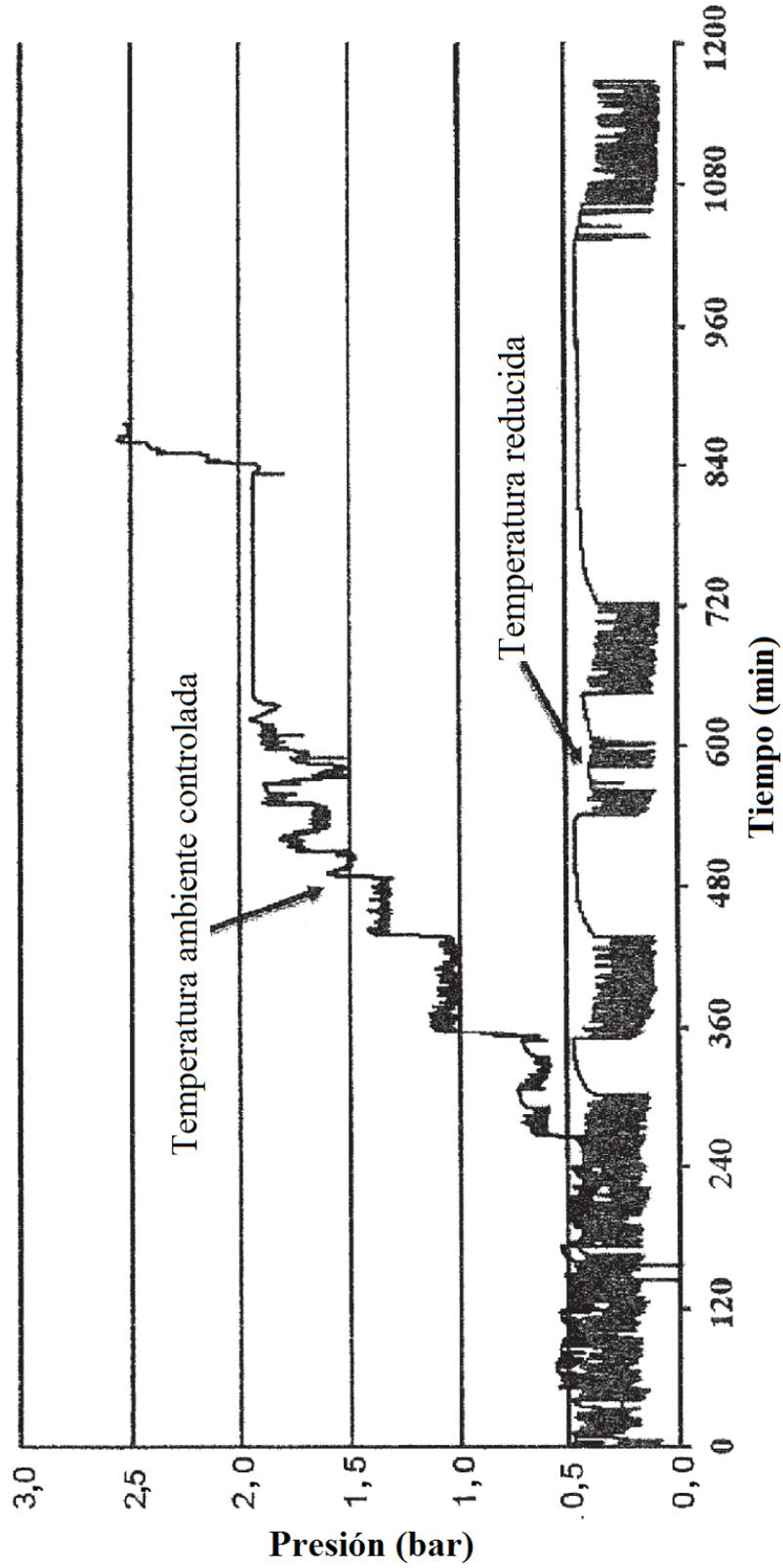


Figura 5

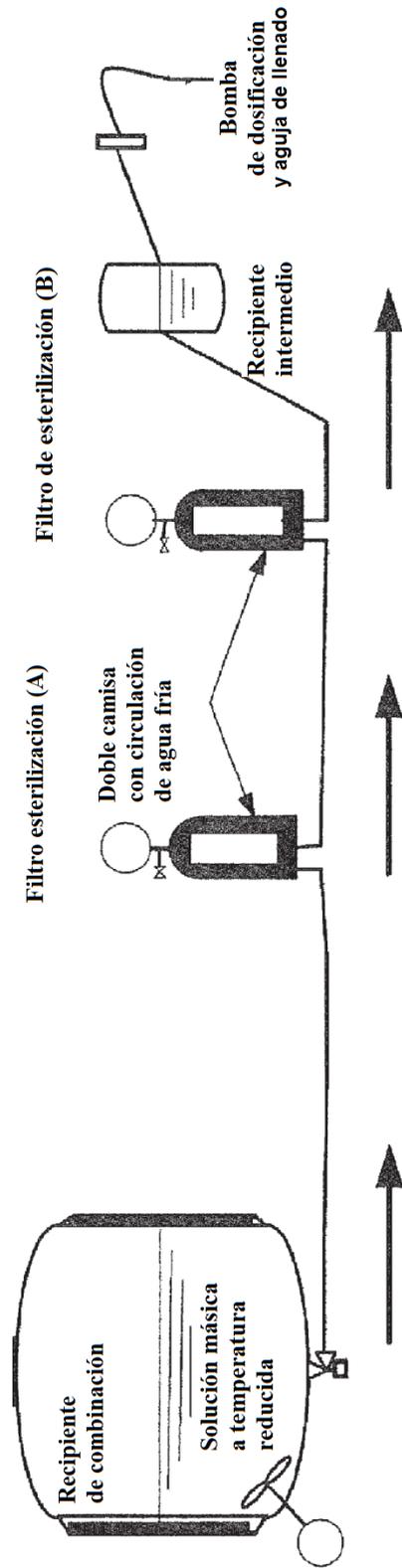


Figura 6

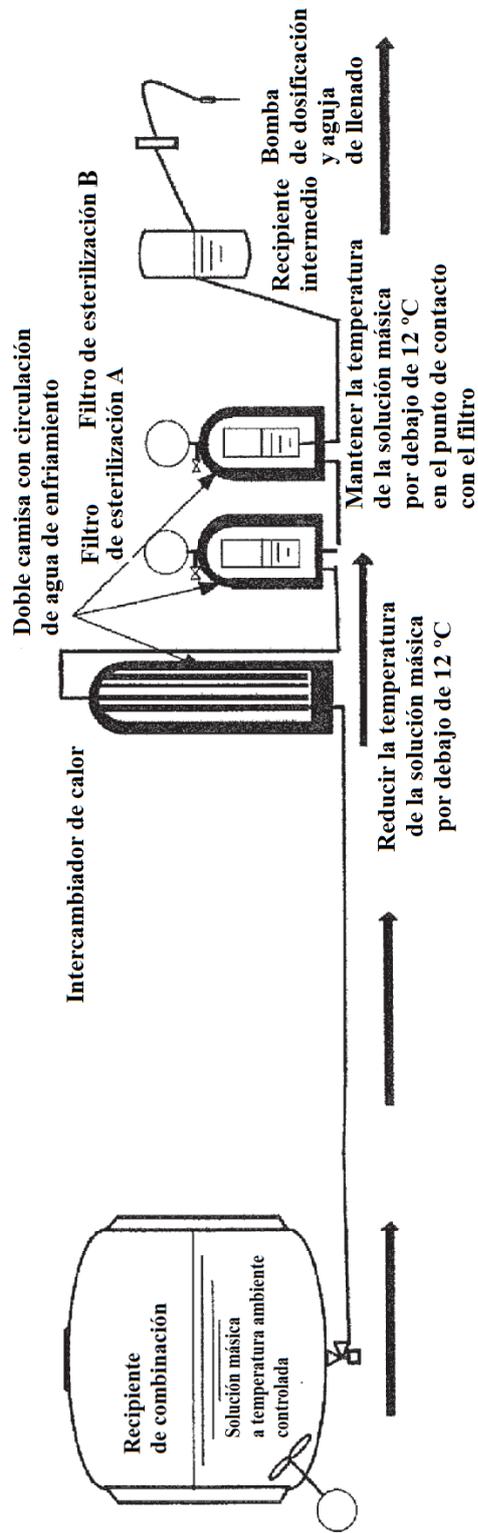


Figura 7

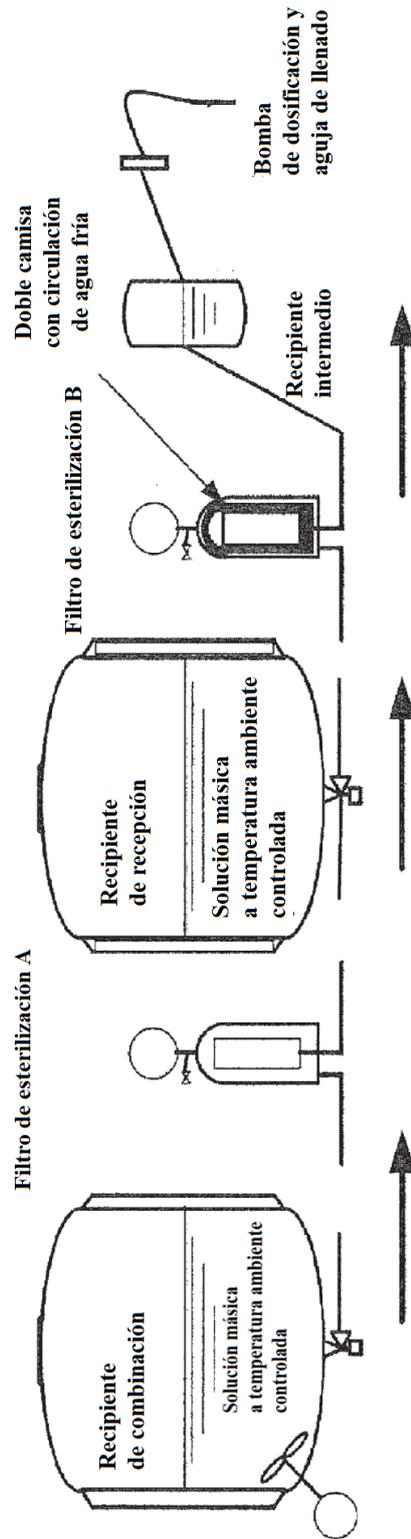


Figura 8

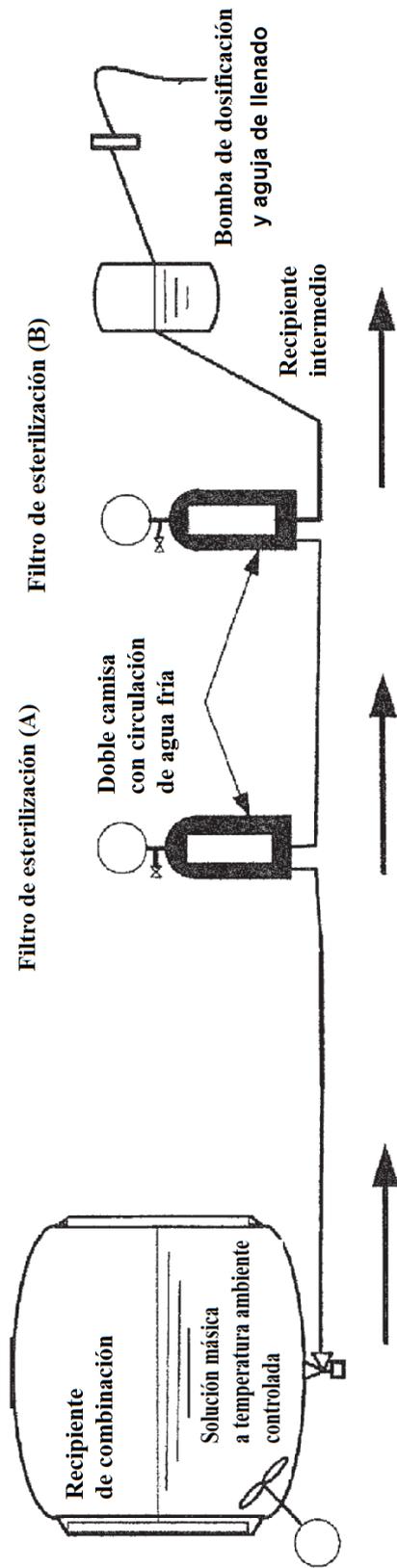


Figura 9

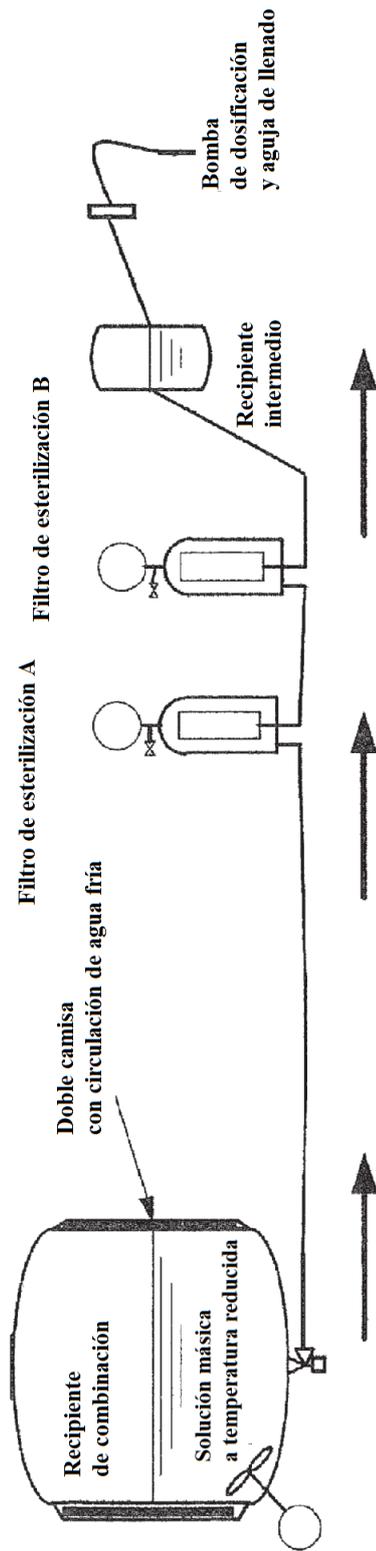


Figura 10

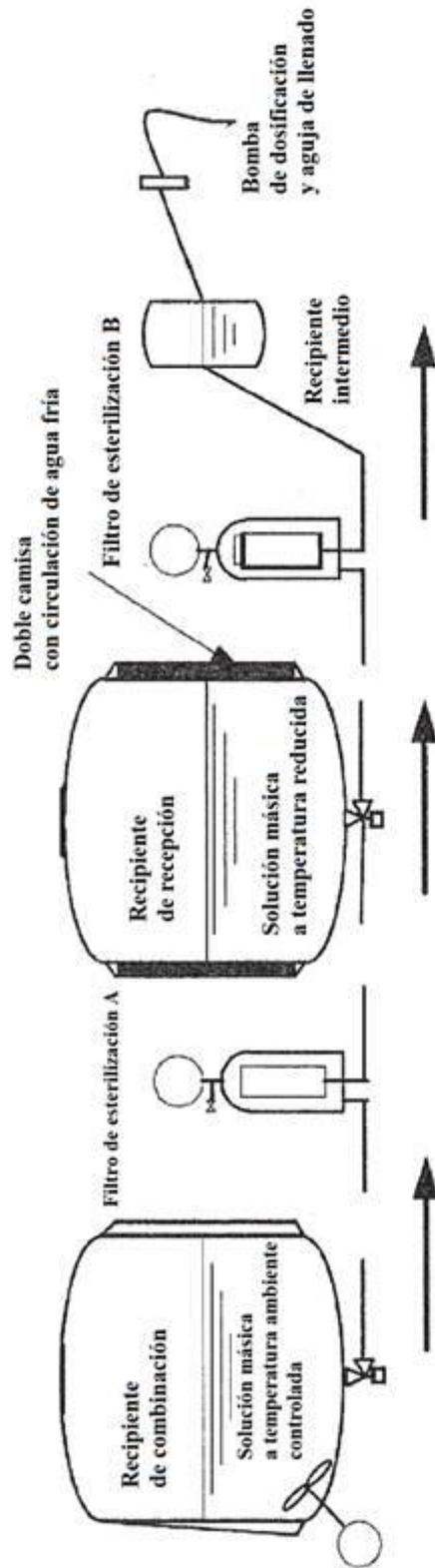


Figura 11