

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 583**

51 Int. Cl.:

**A61J 1/20**

(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.01.2006 PCT/US2006/001016**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.07.2006 WO06076453**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2006 E 06718129 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 1845925**

54 Título: **Procedimiento para suministrar interferón  $\beta$**

30 Prioridad:

**12.01.2005 US 643273 P**

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

**03.11.2016**

73 Titular/es:

**BIOGEN MA INC. (100.0%)  
250 Binney Street  
Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

**FAULKNER, ERIC, ANTHONY y  
DI BIASE, MARY, DIANA**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 588 583 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 suministrar interferón  $\beta$ .

## 5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al almacenamiento de interferón  $\beta$ .

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

Los interferones son polipéptidos de cadena única secretados por la mayoría de las células de animales en respuesta a diversos inductores, que incluyen virus, mitógenos y polinucleótidos. Los interferones participan en la regulación de la función celular, y poseen propiedades antivíricas, antiproliferativas e inmunomoduladoras. Los interferones humanos naturales se clasifican en tres tipos principales: interferón  $\alpha$  (leucocito), interferón  $\beta$  (fibroblasto) e interferón  $\gamma$  (inmunitario). El interferón  $\beta$  natural es producido principalmente por células de fibroblastos diploides y en menores cantidades por células linfoblastoides.

15

El interferón  $\beta$  es una glucoproteína. Sus secuencias genéticas de ácidos nucleicos y aminoácidos se han determinado. (Houghton y col. "The Complete Amino Acid Sequence of Human Fibroblast Interferon as Deduced Using Synthetic Oligodeoxyribonucleotide Primers of Reverse Transcriptase", Nucleic Acids Research, 8, pág. 2885-94 (1980); T. Taniguchi y col., "The Nucleotide Sequence of Human Fibroblast DNA," Gene, 10, pág. 11-15 (1980)). El interferón  $\beta$  recombinante ha sido producido y caracterizado.

20

El interferón  $\beta$  muestra diversas actividades biológicas e inmunológicas, por ejemplo, antivíricas, antitumorales y anticancerosas. El interferón  $\beta$ -1a ha sido aprobado para su venta en los Estados Unidos para el tratamiento de la esclerosis múltiple con el nombre comercial de Avonex®.

25

## RESUMEN DE LA INVENCION

30 En general, la presente descripción se refiere al almacenamiento de soluciones de interferón  $\beta$  de manera que la concentración de un metal de agregación es inferior a 500 partes por mil millones en la solución almacenada. Los metales de agregación incluyen hierro, cobre, níquel, molibdeno y tungsteno. Los dispositivos útiles para almacenar interferón  $\beta$  incluyen, pero no se limitan a, jeringas, viales, frascos, bolsas y similares.

35 En un aspecto, la descripción proporciona un procedimiento para almacenar y suministrar soluciones de interferón  $\beta$  que incluye el suministro de un dispositivo que tiene un alojamiento para contener la solución y que llena el alojamiento con solución de interferón  $\beta$ . Después del llenado con la solución, el alojamiento libera una concentración de un metal de agregación en la solución inferior a 500 partes por mil millones.

40 En otro aspecto, el alojamiento libera una concentración total de metales de agregación en la solución inferior a 500 partes por mil millones, inferior a 250 partes por mil millones, inferior aproximadamente a 100 partes por mil millones, inferior aproximadamente a 75 partes por mil millones, inferior aproximadamente a 50 partes por mil millones o inferior aproximadamente a 25 partes por mil millones.

45 En otro aspecto más, la descripción presenta un procedimiento para almacenar y suministrar soluciones de interferón  $\beta$  que incluye el suministro de un dispositivo que tiene un alojamiento para contener la solución y que llena el alojamiento con solución de interferón  $\beta$ . Después del llenado con la solución, la agregación de interferón  $\beta$  causada por metales de agregación en la solución es inferior al 15% después del almacenamiento, inferior al 10% después del almacenamiento, inferior al 5% después del almacenamiento, inferior al 2% después del almacenamiento.

50

En otro aspecto más, la descripción presenta un dispositivo para almacenar y suministrar soluciones de interferón  $\beta$  que incluye un alojamiento para contener una solución de interferón  $\beta$  y una solución de interferón  $\beta$  donde el alojamiento libera una concentración total de metales de agregación en la solución inferior a 500 partes por mil millones, inferior a 250 partes por mil millones, inferior aproximadamente a 100 partes por mil millones, inferior aproximadamente a 75 partes por mil millones, inferior aproximadamente a 50 partes por mil millones o inferior aproximadamente a 25 partes por mil millones.

55

En un aspecto, la agregación de interferón  $\beta$  causada por metales de agregación en la solución de interferón  $\beta$  contenida en el alojamiento es inferior al 15% después del almacenamiento, inferior al 10% después del almacenamiento, inferior al 5% después del almacenamiento, inferior al 2% después del almacenamiento.

- 5 Los aspectos de la descripción incluyen uno o varios de entre los siguientes. El alojamiento libera una concentración de un metal de agregación o una concentración total de metales de agregación inferior a 500 partes por mil millones después de conservar la solución en el alojamiento durante más de aproximadamente 10 minutos, más de aproximadamente 120 minutos, más de aproximadamente 360 minutos, más de aproximadamente 480 minutos. El alojamiento libera una concentración de un metal de agregación o una concentración total de metales de agregación inferior aproximadamente a 500 partes por mil millones después de conservar la solución en el alojamiento entre aproximadamente 120 minutos y aproximadamente 480 minutos o entre aproximadamente 300 minutos y aproximadamente 420 minutos. El alojamiento libera una concentración de un metal de agregación o una concentración total de metales de agregación inferior aproximadamente a 250 partes por mil millones, inferior aproximadamente a 100 partes por mil millones, inferior a aproximadamente 75 partes por mil millones, inferior aproximadamente a 50 partes por mil millones o inferior aproximadamente a 25 partes por mil millones. El metal de agregación es hierro, cobre, níquel, molibdeno o tungsteno. El dispositivo es una jeringa, un frasco, un vial o una bolsa. El alojamiento del dispositivo está hecho de vidrio, metal o plástico. El interferón  $\beta$  es interferón  $\beta$ -1a.
- 10
- 15

- Basándose en la descripción que se contiene en la presente memoria descriptiva, la presente invención proporciona un procedimiento para la producción de un dispositivo que incluye un alojamiento para contener una solución de interferón  $\beta$ , donde el procedimiento comprende:
- 20

- (a) la limpieza del alojamiento con lavados ácidos y básicos de manera que se elimina o se reduce la cantidad de metal de agregación en la superficie que, en uso, estaría en contacto directo con la solución de interferón  $\beta$ ;
- 25 (b) el llenado del alojamiento con solución de interferón  $\beta$ , donde, después del llenado con la solución, el alojamiento libera una concentración de metal de agregación en la solución de inferior a 500 partes por mil millones después de conservar la solución en el alojamiento durante más de aproximadamente 10 minutos.

- En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona un procedimiento para la producción de un dispositivo que incluye un alojamiento para contener una solución de interferón  $\beta$ , donde el procedimiento comprende:
- 30

- (a) la construcción del alojamiento de manera que se reduce la cantidad de metal de agregación en la superficie que, en uso, estaría en contacto directo con la solución de interferón  $\beta$ ;
- (b) el llenado del alojamiento con solución de interferón  $\beta$ , donde, después del llenado con la solución, el alojamiento libera una concentración de metal de agregación en la solución inferior a 500 partes por mil millones después de conservar la solución en el alojamiento durante más de aproximadamente 10 minutos.
- 35

En un aspecto adicional, la invención proporciona un dispositivo que comprende:

- 40 (a) un alojamiento para contener la solución de interferón  $\beta$ ;
- (b) una solución de interferón  $\beta$  conservada en el alojamiento,

- donde el alojamiento libera una concentración de metal de agregación en la solución de interferón  $\beta$  inferior a 500 partes por mil millones después de conservar la solución en el alojamiento durante más de aproximadamente 10 minutos.
- 45

La presente invención y las realizaciones de la misma se presentan en las reivindicaciones adjuntas.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 50 La Figura 1 es una representación gráfica de la agregación porcentual de interferón  $\beta$ -1a en función del tiempo y la concentración, de un metal de agregación, tungsteno, después de cuatro semanas de almacenamiento en una jeringa disponible comercialmente que contiene metales de agregación a 25°C y a una humedad relativa del 60%.

- 55 La Figura 2 ilustra un dispositivo para almacenar interferón  $\beta$ .

La Figura 3 es una vista desde el extremo del dispositivo mostrado en la Fig. 2 tomada a lo largo del segmento A.

La Figura 4 ilustra dispositivos alternativos útiles para almacenar interferón  $\beta$ .

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

### 5 Definiciones

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "Interferón  $\beta$ " se refiere a todas las formas de interferón  $\beta$  tales como interferón  $\beta$ -1a.

10 Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "agregación" se refiere a un aumento de la interacción entre moléculas de interferón que provoca un aumento de la opalescencia, la formación de partículas o la precipitación del interferón  $\beta$  desde la solución.

15 Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "metales de agregación en una cantidad inferior a un cierto número de partes por mil millones" se refiere a la cantidad de metales de agregación que son transportados desde el alojamiento de un dispositivo a una solución de lavado de formulación líquida de Avonex®, donde la solución de lavado se pone en contacto con el dispositivo alojamiento durante aproximadamente 240 minutos a aproximadamente 480 minutos, durante aproximadamente 300 minutos a aproximadamente 420 minutos o de aproximadamente 345 minutos a aproximadamente 375 minutos.

20 Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "inferior a un cierto número de partes por mil millones de tungsteno" se refiere a la cantidad de metales de agregación que son transportados desde el alojamiento de un dispositivo a una solución de lavado de formulación líquida de Avonex®, donde la solución de lavado se aplica al alojamiento del dispositivo durante aproximadamente 240 minutos a aproximadamente 480 minutos, durante  
25 aproximadamente 300 minutos a aproximadamente 420 minutos o de aproximadamente 345 minutos a aproximadamente 375 minutos.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "dispositivo" se refiere a cualquier medio para almacenar o suministrar interferón  $\beta$ .

30 Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "alojamiento" se refiere a un elemento de un dispositivo que está en contacto directo con el interferón  $\beta$  durante más de aproximadamente 10 minutos.

35 Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "solución de lavado" se refiere a la solución, por ejemplo una formulación de placebo, usada para determinar la cantidad de un metal de agregación liberada desde el dispositivo en la solución.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "formulación de placebo" se refiere a la solución que incluye los componentes de una composición de fármaco sin el fármaco.

40 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria descriptiva tienen el mismo significado que entienden comúnmente los expertos en la materia a la que pertenece la presente invención. Además, los materiales, los procedimientos y los ejemplos son sólo ilustrativos y no pretenden ser limitativos.

45 A partir de la siguiente descripción detallada, y de las reivindicaciones, serán evidentes otras características y ventajas de la invención.

## DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

50 En general, la descripción se refiere a un procedimiento para almacenar y suministrar soluciones de interferón  $\beta$  de manera que la concentración de metal de agregación (cada metal individualmente o todos los metales de agregación) es inferior a 500 partes por mil millones en la solución después del almacenamiento, por ejemplo, después del almacenamiento durante más de 10 minutos, 120 minutos, 360 minutos o 480 minutos. Algunos metales  
55 provocan la agregación de interferón  $\beta$ . Por ejemplo, tal como se muestra en la Figura 1, un aumento de la concentración del metal de agregación, por ejemplo tungsteno, aumenta el grado de agregación de interferón  $\beta$ -1a.

La agregación no es conveniente dado que provoca opalescencia, formación de partículas y precipitación del

fármaco. Además, la agregación puede conducir a una menor biodisponibilidad del fármaco y a dificultades para suministrar el interferón  $\beta$ . El procedimiento descrito en la presente memoria descriptiva reduce la cantidad de metales de agregación liberados en una solución de interferón  $\beta$  almacenada para proporcionar menos de aproximadamente el 15%, el 10%, el 5% o el 2% de agregación medido por cromatografía de exclusión por tamaño.

5

La invención proporciona un dispositivo para contener una solución de interferón  $\beta$  de manera que la concentración de metales de agregación (cada metal individualmente o todos los metales de agregación) es inferior a 500 partes por mil millones en la solución después de conservar la solución en el dispositivo durante más de 10 minutos, 120 minutos, 360 minutos o 480 minutos. Además, el dispositivo descrito en la presente memoria descriptiva reduce la cantidad de metales de agregación liberados en una solución de interferón  $\beta$  conservada en el alojamiento para proporcionar menos de aproximadamente el 15%, el 10%, el 5% o el 2% de agregación.

10

En referencia a las Figuras 2 y 3, una jeringa de vidrio (10) para suministrar interferón  $\beta$  incluye un alojamiento (20) para contener el interferón  $\beta$ -1a y una aguja (30) para dispensar el interferón  $\beta$ -1a desde el alojamiento (20) (Figura 2). El alojamiento (20) incluye una pared cilíndrica (22) que define un orificio central (24) (Figura 3). Un extremo (26) del alojamiento se conecta con la aguja (30) y el otro extremo (28) del alojamiento recibe un émbolo (32). El émbolo (32) está dispuesto en el orificio central (24) para acoplar por rozamiento la pared cilíndrica (22). Durante el suministro, se empuja el émbolo (32) para dispensar el interferón  $\beta$ . Durante el almacenamiento en la jeringa (10), se dispone una solución de interferón  $\beta$  en el orificio central (24) del alojamiento (20) y está en contacto físico con el extremo del émbolo (32).

20

La jeringa (10) se prepara o se limpia antes de su uso para eliminar o reducir la cantidad de metales de agregación en las superficies de la jeringa que estarían en contacto con una solución de interferón  $\beta$ . En general, la jeringa (10) se prepara o se limpia antes de su uso para eliminar o reducir la cantidad de metales de agregación, tales como hierro, cobre, níquel, molibdeno o tungsteno, liberados desde las superficies de la jeringa que estaría en contacto con la solución de interferón  $\beta$  durante el almacenamiento, por ejemplo, más de aproximadamente 10, 120, 360 ó 480 minutos, aproximadamente 100, 200, 400, 700 ó 1.000 horas, entre aproximadamente 120 minutos y aproximadamente 480 minutos, o entre aproximadamente 300 minutos y aproximadamente 420 minutos de almacenamiento a temperaturas entre 2°C y 30°C.

30

La jeringa (10) se prepara o se limpia de manera que se liberen menos de 500, 250, 100, 75, 50 ó 25 partes por mil millones de metales de agregación (individualmente o en total) desde la jeringa en una solución de interferón  $\beta$  después del almacenamiento. La preparación o limpieza de la jeringa proporciona también menos del 15%, el 10%, el 5% o el 2% de agregación en una solución de interferón  $\beta$  después del almacenamiento de la solución en la jeringa. La cantidad de metal de agregación liberada en una solución de interferón  $\beta$  o formulación de placebo puede medirse mediante la realización de espectrometría de masas con plasma de acoplamiento inductivo o espectrometría de absorción atómica en las soluciones de interferón  $\beta$  o las formulaciones de placebo.

35

Los dispositivos de almacenamiento en jeringa adecuados capaces de proporcionar condiciones de almacenamiento que reducen el porcentaje de agregación y la cantidad de metal de agregación a los niveles descritos anteriormente están disponibles en Becton Dickinson and Bunder Glas GmbH. En la técnica se conocen otros dispositivos de almacenamiento en jeringa. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 6.352.522, 6.263.641, 4.895.716 y 4.266.557. Estos dispositivos pueden lavarse con ácido sulfúrico concentrado, por ejemplo, al 98%, para eliminar los metales de agregación seguido por uno o más lavados básicos para neutralizar el ácido sulfúrico residual antes de llenar el dispositivo con interferón  $\beta$ . Después de lavar el dispositivo con las soluciones ácidas y básicas, puede determinarse la cantidad de metal de agregación que permanece en la jeringa enjuagando la jeringa y realizando espectrometría de masas con plasma de acoplamiento inductivo o espectrometría de absorción atómica en una formulación de placebo que se almacenó en la jeringa durante más de aproximadamente 10 minutos.

45

Aunque el dispositivo de almacenamiento se describe anteriormente como una jeringa, dentro del alcance de la invención existen otros dispositivos para almacenar o suministrar interferón  $\beta$  siempre que los elementos de cada dispositivo que están en contacto con el interferón  $\beta$  durante más de aproximadamente 10 minutos liberen menos de 500 partes por mil millones de metales de agregación en la solución de interferón  $\beta$ . Cada uno de estos dispositivos puede fabricarse de manera que reduzca la cantidad de metales de agregación que pueden liberarse en las soluciones almacenadas o el dispositivo puede limpiarse con lavados ácidos y básicos. Los ejemplos de otros dispositivos de almacenamiento incluyen ampollas (40, Fig. 4), viales (45, Fig. 4) y bolsas (50, Fig. 4).

50

A continuación se describirá la invención mediante los siguientes ejemplos, que no limitan el alcance de la invención

descrita en las reivindicaciones.

## **EJEMPLOS**

### **5 Ejemplo 1. Procedimiento general para la determinación de la liberación de metales de agregación**

Para determinar la cantidad de metales de agregación liberados en una solución después del almacenamiento puede usarse el siguiente procedimiento.

- 10 Se realiza una selección aleatoria de recipientes en los que se almacenará el interferón  $\beta$  de entre un lote de fabricación. Cada recipiente en la selección aleatoria se llena con una formulación de placebo que incluye todos los componentes de la formulación excepto interferón  $\beta$ . Los recipientes llenados se almacenan a temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente más de 360 minutos. Las formulaciones de placebo se analizan mediante cualquier medio adecuado para determinar la concentración de metales de agregación. Los procedimientos
- 15 analíticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, espectrometría de masas de acoplamiento inductivo y espectrometría de absorción atómica.

### **Ejemplo 2. Determinación de la liberación de metales de agregación desde Avonex®**

- 20 La formulación líquida Avonex® contiene interferón  $\beta$ -1a, acetato de sodio trihidratado, ácido acético glacial, clorhidrato de arginina y polisorbato-20 en agua para inyección (API). Específicamente, cada 0,5 ml (dosis de 30 mcg) de Avonex® en una jeringa de vidrio llenada previamente contienen 30 mcg de interferón  $\beta$ -1a, 0,79 mg de acetato de sodio trihidratado, 0,25 mg de ácido acético glacial, 15,8 mg de clorhidrato de arginina y 0,025 mg de polisorbato-20 en API a un pH de aproximadamente 4,8. La formulación de placebo se prepara combinando todos
- 25 los componentes de la formulación de Avonex® menos el interferón  $\beta$ -1a. Los ejemplos de formulaciones de interferón  $\beta$  se describen en la solicitud internacional nº WO-98/28.007 cuyo contenido se incluye en su totalidad en la presente memoria descriptiva como referencia. Se selecciona una muestra aleatoria de jeringas, por ejemplo 60, de un lote de fabricación para evaluar la cantidad de metales de agregación liberados en soluciones almacenadas. Las jeringas se llenan con la formulación de placebo y se almacenan durante un periodo de entre 360 y 480 minutos,
- 30 opcionalmente con sonicación durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente. Se analiza una muestra de la formulación de placebo por espectrometría de masas de acoplamiento inductivo para determinar la cantidad de metales de agregación.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de un dispositivo que incluye un alojamiento para contener una solución de interferón  $\beta$ , donde el procedimiento comprende:  
5 (a) la limpieza del alojamiento con lavados ácidos y básicos de manera que se elimina o se reduce la cantidad de metal de agregación en la superficie que, en uso, estaría en contacto directo con la solución de interferón  $\beta$ ;  
(b) el llenado del alojamiento con solución de interferón  $\beta$ , donde, después del llenado con la solución, el alojamiento libera una concentración de metal de agregación en la solución de inferior a 500 partes por mil millones después de conservar la solución en el alojamiento durante más de aproximadamente 10 minutos.  
10
2. Un procedimiento para la producción de un dispositivo que incluye un alojamiento para contener una solución de interferón  $\beta$ , donde el procedimiento comprende:  
15 (a) la construcción del alojamiento de manera que se reduce la cantidad de metal de agregación en la superficie que, en uso, estaría en contacto directo con la solución de interferón  $\beta$ ;  
(b) el llenado del alojamiento con solución de interferón  $\beta$ , donde, después del llenado con la solución, el alojamiento libera una concentración de metal de agregación en la solución inferior a 500 partes por mil millones después de conservar la solución en el alojamiento durante más de aproximadamente 10 minutos.  
20
3. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, donde el alojamiento libera una concentración de un metal de agregación inferior aproximadamente a 500 partes por mil millones después de conservar la solución en el alojamiento durante más de aproximadamente 120 minutos.  
25
4. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, donde el alojamiento libera una concentración de un metal de agregación inferior aproximadamente a 500 partes por mil millones después de conservar la solución en el alojamiento durante más de aproximadamente 360 minutos.
5. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, donde el alojamiento libera una concentración de un metal de agregación inferior aproximadamente a 500 partes por mil millones después de conservar la solución en el alojamiento durante más de aproximadamente 480 minutos.  
30
6. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, donde el alojamiento libera una concentración de un metal de agregación inferior aproximadamente a 500 partes por mil millones después de conservar la solución en el alojamiento durante aproximadamente 120 minutos a aproximadamente 480 minutos.  
35
7. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, donde el alojamiento libera una concentración de un metal de agregación inferior aproximadamente a 500 partes por mil millones después de conservar la solución en el alojamiento durante aproximadamente 300 minutos a aproximadamente 420 minutos.  
40
8. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, donde el alojamiento libera una concentración de un metal de agregación inferior aproximadamente a 250 partes por mil millones.
9. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, donde el alojamiento libera una concentración de un metal de agregación inferior aproximadamente a 100 partes por mil millones.  
45
10. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, donde el alojamiento libera una concentración de un metal de agregación inferior aproximadamente a 75 partes por mil millones.  
50
11. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, donde el alojamiento libera una concentración de un metal de agregación inferior aproximadamente a 50 partes por mil millones,
12. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, donde la agregación de interferón  $\beta$  causada por metales de agregación en la solución es inferior al 15% después del almacenamiento.  
55
13. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, donde la agregación de interferón  $\beta$  causada por metales de agregación en la solución es inferior al 10% después del almacenamiento.

14. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, donde la agregación de interferón  $\beta$  causada por metales de agregación en la solución es inferior al 5% después del almacenamiento.
- 5 15. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, donde la agregación de interferón  $\beta$  causada por metales de agregación en la solución es inferior al 2% después del almacenamiento.
16. Un dispositivo que comprende:
- 10 (a) un alojamiento para contener la solución de interferón  $\beta$ ;
- (b) una solución de interferón  $\beta$  conservada en el alojamiento,
- donde el alojamiento libera una concentración de metal de agregación en la solución de interferón  $\beta$  inferior a 500 partes por mil millones después de conservar la solución en el alojamiento durante más de aproximadamente 10 minutos.
- 15 17. El dispositivo según la reivindicación 16, donde el alojamiento libera una concentración total de metales de agregación inferior aproximadamente a 250 partes por mil millones.
- 20 18. El dispositivo según la reivindicación 16, donde el alojamiento libera una concentración total de metales de agregación inferior aproximadamente a 100 partes por mil millones.
19. El dispositivo según la reivindicación 16, donde el alojamiento libera una concentración total de metales de agregación inferior aproximadamente a 75 partes por mil millones.
- 25 20. El dispositivo según la reivindicación 16, donde el alojamiento libera una concentración total de metales de agregación inferior aproximadamente a 50 partes por mil millones.
- 30 21. El dispositivo según la reivindicación 16, donde el alojamiento libera una concentración total de metales de agregación inferior aproximadamente a 500 partes por mil millones después de conservar la solución en el alojamiento durante más de aproximadamente 120 minutos.
22. El dispositivo según la reivindicación 16, donde el alojamiento libera una concentración total de metales de agregación inferior aproximadamente a 500 partes por mil millones después de conservar la solución en el alojamiento durante más de aproximadamente 360 minutos.
- 35 23. El dispositivo según la reivindicación 16, donde el alojamiento libera una concentración total de metales de agregación inferior aproximadamente a 500 partes por mil millones después de conservar la solución en el alojamiento durante más de aproximadamente 480 minutos.
- 40 24. El dispositivo según la reivindicación 16, donde el alojamiento libera una concentración total de metales de agregación inferior aproximadamente a 500 partes por mil millones después de conservar la solución en el alojamiento durante aproximadamente 120 minutos a aproximadamente 480 minutos.
- 45 25. El dispositivo según la reivindicación 16, donde el alojamiento libera una concentración total de metales de agregación inferior aproximadamente a 500 partes por mil millones después de conservar la solución en el alojamiento durante aproximadamente 300 minutos a aproximadamente 420 minutos.
- 50 26. El dispositivo según la reivindicación 16, donde la agregación de interferón  $\beta$  causada por metales de agregación en la solución es inferior al 15% después del almacenamiento.
27. El dispositivo según la reivindicación 16, donde la agregación de interferón  $\beta$  causada por metales de agregación en la solución es inferior al 10% después del almacenamiento.
- 55 28. El dispositivo según la reivindicación 16, donde, la agregación de interferón  $\beta$  causada por metales de agregación en la solución es inferior al 5% después del almacenamiento.



29. El dispositivo según la reivindicación 16, donde la agregación de interferón  $\beta$  causada por metales de agregación en la solución es inferior al 2% después del almacenamiento.
30. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o el dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 29, donde el metal de agregación se selecciona de entre el grupo que comprende hierro, cobre, níquel, molibdeno y tungsteno,
31. El procedimiento o dispositivo según la reivindicación 30, donde el metal de agregación es tungsteno.
- 10 32. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o el dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 29, donde el dispositivo es una jeringa, un frasco, un vial o una bolsa.
33. El procedimiento o dispositivo según la reivindicación 32, donde el dispositivo es una jeringa.
- 15 34. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o el dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 29, donde el alojamiento del dispositivo está hecho de vidrio, metal o plástico.
35. El procedimiento según la reivindicación 34, donde el alojamiento está hecho de vidrio.
- 20 36. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 ó 30 a 35, o el dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 35, donde el interferón  $\beta$  es interferón  $\beta$ -1a.

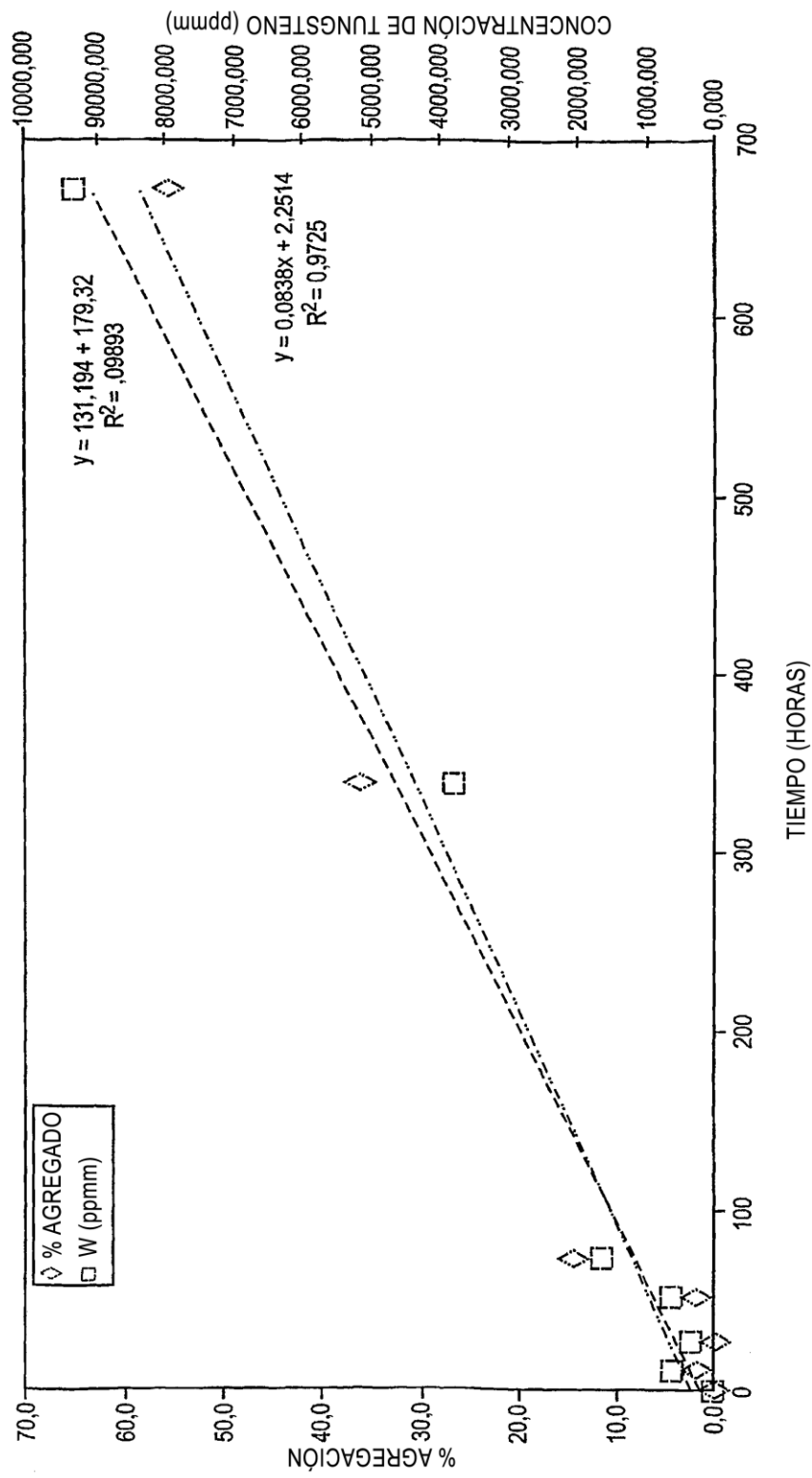


FIG. 1

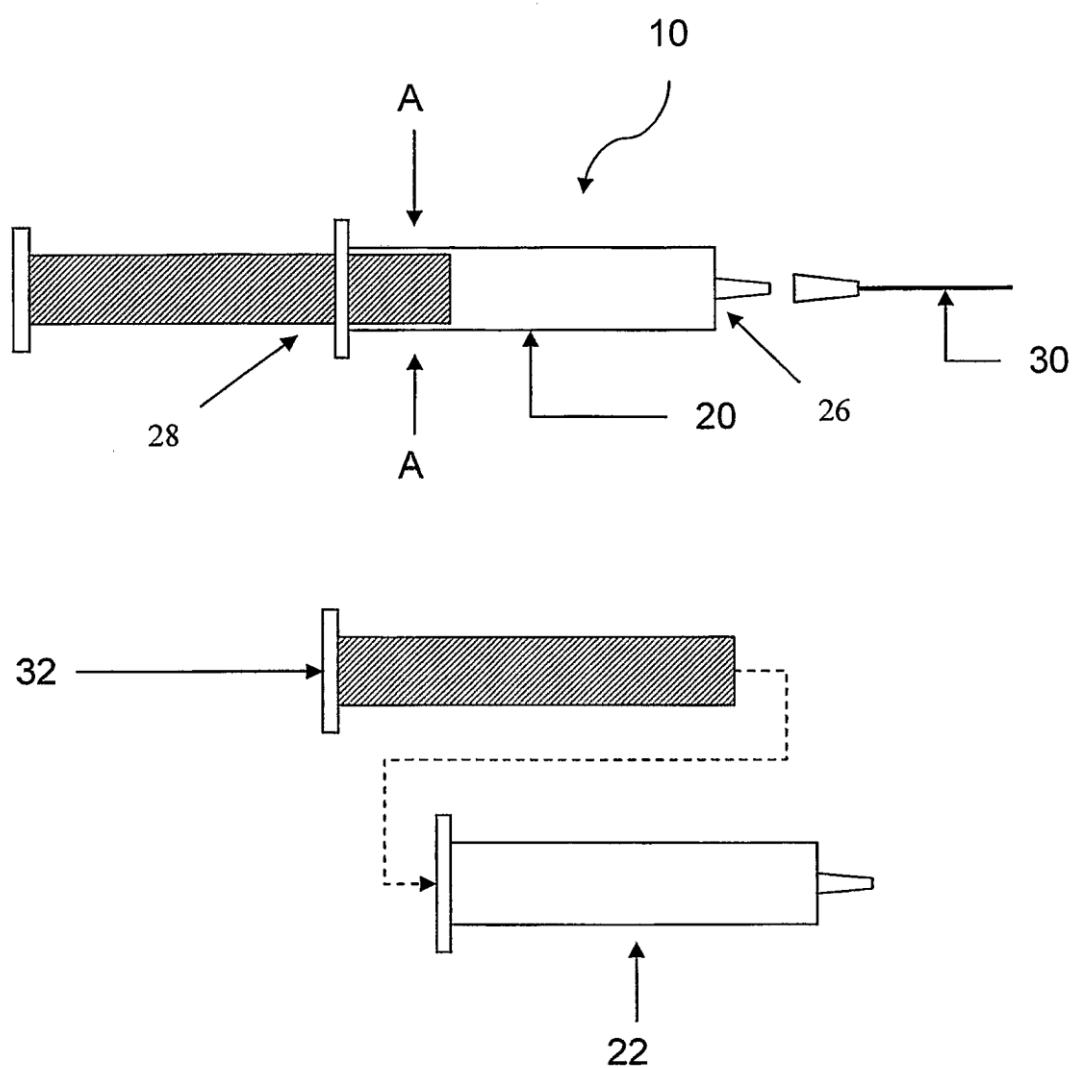


Figura 2

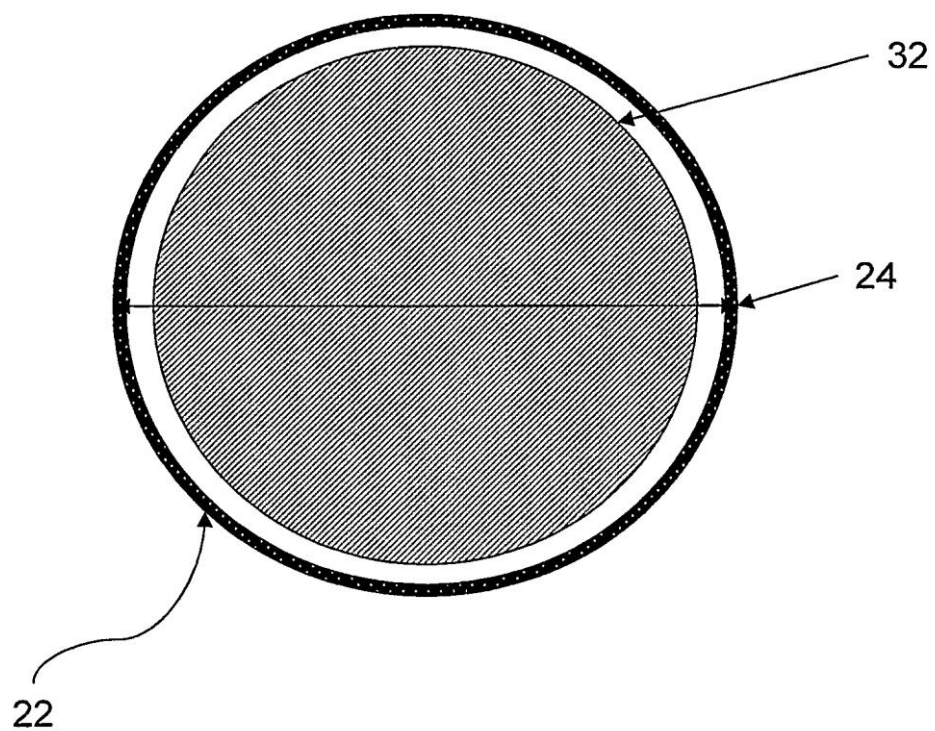


Figura 3

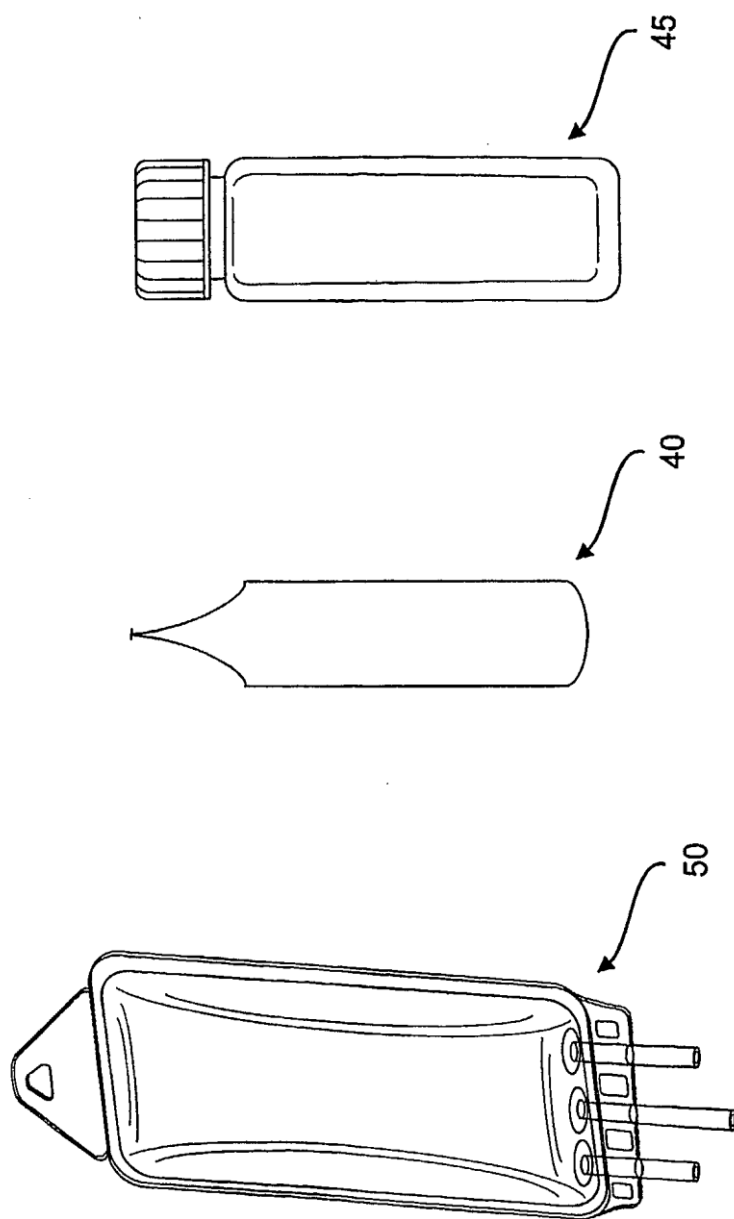


FIG. 4