

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 194**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 38/00** (2006.01)

**A61K 47/18** (2007.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.05.2015 PCT/EP2015/060817**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.11.2015 WO15177058**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2015 E 15724974 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018 EP 3148510**

54 Título: **Composición farmacéutica líquida**

30 Prioridad:

**23.05.2014 EP 14169754**

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

**25.09.2018**

73 Titular/es:

**FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH  
(100.0%)**

**Else-Kröner-Strasse 1  
61352 Bad Homburg, DE**

72 Inventor/es:

**RINALDI, GIANLUCA;  
FRATARCANGELI, SILVIA y  
DEL RIO, ALESSANDRA**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 683 194 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

Composición farmacéutica líquida

## 5 Introducción

La presente invención se refiere a una nueva formulación de proteínas. En particular, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida de adalimumab, a un método para fabricar la composición, a un kit que incluye la composición, a un empaque que incluye la composición, a un método para fabricar el empaque, y a métodos de tratamiento que usan la composición y/o empaque.

Antecedentes

15 El tratamiento de enfermedades autoinmunitarias relacionadas con el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), tales como artritis reumatoide, psoriasis y otras enfermedades autoinmunitarias, se ha logrado a través del uso de fármacos aprobados por la FDA tales como adalimumab (HUMIRA®, Abbott Corporation). El adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe la actividad del TNF- $\alpha$  humano a fin de prevenir que este active los receptores de TNF, para de esta manera regular negativamente las respuestas inflamatorias asociadas con las enfermedades autoinmunitarias. Las indicaciones médicas aprobadas para el adalimumab incluyen artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis crónica moderada a grave y artritis idiopática juvenil.+  
20

Generalmente el adalimumab se administra a un paciente *por medio de* inyección subcutánea, y por lo tanto se proporciona en una forma líquida, típicamente en empaques tales como frascos, jeringas precargadas, o "dispositivos de tipo pluma" precargados. Los dispositivos de tipo pluma disponibles en el mercado (Pluma HUMIRA®) incluyen generalmente una jeringa de vidrio prellenada de 1 ml, precargada con 0,8 ml de una formulación estéril de 40 mg de adalimumab (ver más abajo), con una aguja fija (ya sea de caucho natural gris o una versión libre de látex) y una cubierta para la aguja. Las formulaciones comerciales (HUMIRA®) de adalimumab contienen los siguientes ingredientes:  
25

Ingrediente	Cantidad por recipiente (mg) (volumen de llenado = 0,8 ml)	Cantidad (mg/ml)
Adalimumab	40	50
Ácido cítrico monohidrato	1.04	1.3
Fosfato de sodio dibásico dihidratado	1.22	1.53
Manitol	9.6	12
Fosfato de sodio monobásico dihidratado	0.69	0.86
Polisorbato 80	0.8	1
Cloruro de sodio	4.93	6.16
Citrato de sodio	0.24	0.3
WFI e hidróxido de sodio	q.b. para ajustar el pH a 5,2	q.b. para ajustar el pH a 5,2

30 El documento WO 2013/186230 A1 describe una composición farmacéutica estable líquida de proteínas D3 en donde el adalimumab es una de las proteínas descritas. El adalimumab, y su método de fabricación, se describe en el documento WO97/29131 (BASF) como D2E7, y en otra parte en la técnica.

35 Aunque la formulación comercial de adalimumab mencionada anteriormente es estable (al menos en cierta medida), el anticuerpo relevante puede ser inestable después de períodos prolongados o en condiciones de estrés, lo que impide por lo tanto el almacenamiento prolongado de dichas formulaciones. Tal degradación de la formulación puede deberse a una variedad de factores, que incluyen:

- Efectos físicos, tales como:
  - 40 ◦ Inhibición inadecuada de la agregación de las moléculas proteicas relevantes (una función realizada supuestamente por Tween-80);
  - Inhibición inadecuada de la precipitación;
  - Inhibición inadecuada de la adsorción de las moléculas proteicas relevantes en la interfase de agua y aire o en la superficie de contacto de cualquier material de empaque (una función realizada supuestamente por Tween-80);
  - 45 ◦ Regulación inadecuada de la presión osmótica (una función realizada supuestamente por manitol);

- Efectos químicos, tales como:

- Regulación inadecuada de la oxidación (una función realizada supuestamente por manitol y potencialmente afectada por Tween-80, el cual puede promover la oxidación de los enlaces dobles);
- Inhibición inadecuada de la fotooxidación;
- Inhibición inadecuada de la hidrólisis de enlaces de tipo éster que conduce a la formación de productos de ácido, aldehído y peróxido, lo que afecta por lo tanto la estabilidad del anticuerpo;
- Estabilización y mantenimiento del pH inadecuados;
- Inhibición inadecuada de la fragmentación de proteínas;
- Inhibición inadecuada del desplegamiento de proteínas;

Cualquiera, algunos, o todos los factores anteriores pueden conducir a un producto farmacéutico no viable (que puede no ser seguro para usar en tratamientos médicos) o un producto farmacéutico cuya viabilidad es variable e impredecible, especialmente en vista del estrés variable (agitación, calor, luz) al que pueden exponerse diferentes lotes de producto farmacéutico durante su fabricación, transporte, y almacenamiento.

En términos de la estabilización física y química del adalimumab, el conjunto complejo de componentes dentro de las formulaciones comerciales mencionadas anteriormente parece desempeñarse por debajo de las expectativas, especialmente en vista del gran número de componentes. Aunque esta combinación particular de excipientes representa indudablemente un 'equilibrio delicado' (dada la interrelación entre varios factores técnicos) y fue el resultado de una investigación y desarrollo exhaustivos, en vista del riesgo aparente de un pobre desempeño es cuestionable si un número tan grande de excipientes diferentes se justifica, especialmente dado que esto aumenta inevitablemente las cargas de procesamiento y costos, los riesgos de toxicidad, y los riesgos de interacciones perjudiciales entre componentes que podrían comprometer la formulación. Incluso si el desempeño general de las formulaciones comerciales no pudiera superarse, una formulación alternativa con un desempeño comparable pero que contiene pocos componentes representaría un reemplazo muy conveniente de las formulaciones comerciales, al menos por los motivos mencionados anteriormente.

Para garantizar un desempeño clínico reproducible de un producto farmacéutico basado en proteínas, tales productos deben mantenerse en una forma estable y consistente en el tiempo. Se ha establecido bien que pueden producirse alteraciones moleculares durante cada etapa del proceso de fabricación, que incluye durante la producción de la formulación final y durante el almacenamiento. Las alteraciones moleculares pueden modificar un atributo de calidad de un producto biofarmacéutico, lo que da lugar a un cambio no conveniente en la identidad, fortaleza o pureza del producto. Algunos de estos problemas se explicaron anteriormente.

El objetivo principal del desarrollo de una formulación es proporcionar una composición farmacéutica que soportará la estabilidad de una proteína biofarmacéutica durante todas las etapas de su producción, almacenamiento, envío y uso. El desarrollo de una formulación para una proteína biofarmacéutica innovadora, o un anticuerpo monoclonal (AcM) biosimilar, es esencial para su seguridad, eficacia clínica y éxito comercial.

Por lo tanto, existe la necesidad del suministro de formulaciones líquidas de adalimumab alternativas o mejoradas. Convenientemente, cualquiera de las nuevas formulaciones resolverá al menos uno de los problemas mencionados anteriormente y/o al menos un problema inherente en el estado de la técnica, y puede resolver adecuadamente dos o más de dichos problemas. Convenientemente, el(los) problema(s) del estado de la técnica pueden resolverse mientras se reduce la complejidad de la formulación.

#### Breve descripción de la invención

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica acuosa como se expone en la reivindicación adjunta 1. Esta composición farmacéutica acuosa comprende:

- adalimumab;
- agente tamponante de histidina (o sistema tamponante de histidina);
- azúcar estabilizante que se selecciona del grupo que incluye trehalosa, sacarosa, sorbitol, maltosa, lactosa, xilitol, arabitol, eritritol, lactitol, maltitol, inositol; y
- 0,05 mg/ml a 2 mg/ml de surfactante seleccionado de Polisorbato 20 y Polisorbato 80;

en donde la composición:

- tiene un pH entre 5,0 y 6,7;
- está libre de aminoácidos distintos a la histidina o comprende uno o más aminoácidos distintos a la histidina en una concentración (colectiva) de como máximo 0,1 mM; y
- está libre de agentes tamponantes de fosfato o comprende un sistema tamponante de fosfato en una concentración de como máximo 0,1 mM.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un dispositivo de suministro de fármaco como se expone en la reivindicación adjunta 13. Este dispositivo de suministro de fármaco comprende la composición farmacéutica acuosa mencionada anteriormente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica acuosa para usar como se expone en la reivindicación adjunta 14. Esta composición farmacéutica acuosa, que es igual a la composición farmacéutica mencionada anteriormente, es para usar en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis crónica moderada a grave y/o artritis idiopática juvenil.

El adalimumab incluye adecuadamente cualquier biosimilar de este. La composición farmacéutica acuosa comprende (o excluye) opcionalmente cualquiera de uno o más componentes adicionales definidos en la presente descripción en relación con una composición farmacéutica líquida (por ejemplo que incluye modificador de la tonicidad, que excluye arginina, etc.), opcionalmente en cualquier cantidad, concentración, o forma estipulada en la presente descripción; y en donde la composición exhibe opcionalmente cualquiera de uno o más parámetros o propiedades proporcionadas en la presente descripción en relación con una composición farmacéutica líquida (por ejemplo pH, osmolalidad, agregación, fragmentación, desplegamiento de proteínas, turbidez, etc.).

El dispositivo de suministro de fármaco (por ejemplo jeringa o pluma prellenada, o bolsa intravenosa) comprende una composición farmacéutica líquida como se define en la presente descripción.

Cualquiera de las características, que incluyen características opcionales, adecuadas, y preferidas, descritas en relación con cualquier aspecto particular de la invención también pueden ser características, que incluyen características opcionales, adecuadas, y preferidas, de cualquier otro aspecto de la presente invención.

#### Breve descripción de los dibujos

Para una mejor comprensión de la invención, y para mostrar cómo pueden llevarse a efecto las modalidades de la misma, ahora se hará referencia, a modo de ejemplo, a los siguientes dibujos esquemáticos, en los que:

La Figura 1 es un gráfico de barras que muestra el contenido de proteínas (mg/ml), como se determina por OD, de las formulaciones DoE1 (del Ejemplo 1), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® de comparación), en un punto de inicio arbitrario (barras azules, tiempo=0) y después de 4 semanas (barras rojas) de la(s) formulación(ones) calentada(s) a 40 °C.

La Figura 2 es un gráfico de barras que muestra el % de agregación, como se determina por SE-HPLC, de las formulaciones DoE1 (del Ejemplo 1), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® de comparación), en un punto de inicio arbitrario (barras azules, tiempo=0) y después de 2 semanas (barras verdes) y 4 semanas (barras naranjas) de la(s) formulación(ones) calentada(s) a 40 °C.

La Figura 3 es un gráfico de barras que muestra el % de fragmentación, como se determina por un Bioanalizador, de las formulaciones DoE1 (del Ejemplo 1), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® de comparación), en un punto de inicio arbitrario (barras azules oscuras, tiempo=0) y después de 2 semanas (barras rosas) y 4 semanas (barras azules claras) de la(s) formulación(ones) calentada(s) a 40 °C.

La Figura 4 es un gráfico de barras que muestra la temperatura de desplegamiento (°C), como se determina por DSF, de las formulaciones DoE1 (del Ejemplo 1), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® de comparación).

La Figura 5 es un gráfico de barras que muestra el % de agregación, como se determina por SE-HPLC, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® de comparación), en un punto de inicio arbitrario (barras rojas, tiempo=0) y después de 2 semanas (barras verdes) y 4 semanas (barras moradas) de la(s) formulación(ones) calentada(s) a 40 °C.

La Figura 6 es un gráfico de barras que muestra el % de fragmentación, como se determina por un Bioanalizador, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® de comparación), en un punto de inicio arbitrario (barras azules, tiempo=0) y después de 2 semanas (barras rojas) y 4 semanas (barras verdes) de la(s) formulación(ones) calentada(s) a 40 °C.

La Figura 7 es un gráfico de barras que muestra el perfil de isoformas de pico principal, como se determina por análisis de iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de inicio arbitrario (barras azules, tiempo=0) y después de 2 semanas (barras rojas) y 4 semanas (barras verdes) de la(s) formulación(ones) calentada(s) a 40 °C.

La Figura 8 es un gráfico de barras que muestra el perfil de isoformas de pico(s) de grupo ácido, como se determina por análisis de iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de inicio arbitrario (barras azules, tiempo=0) y después de 2 semanas (barras rojas) y 4 semanas (barras verdes) de la(s) formulación(ones) calentada(s) a 40 °C.

La Figura 9 es un gráfico de barras que muestra la turbidez, como se determina por Nefelometría, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de inicio arbitrario (barras azules, tiempo=0) y después de 2 semanas (barras rojas) y 4 semanas (barras verdes) de la(s) formulación(ones) calentada(s) a 40 °C.

La Figura 10 es un gráfico de barras que muestra el % de agregación, como se determina por SE-HPLC, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de inicio arbitrario (barras azules, tiempo=0) y después de 24 horas (barras rojas) y 48 horas (barras verdes) de la(s) formulación(ones) agitadas mecánicamente (agitación).

La Figura 11 es un gráfico de barras que muestra el % de fragmentación, como se determina por un Bioanalizador, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de inicio arbitrario (barras azules, tiempo=0) y después de 24 horas (barras rojas) y 48 horas (barras verdes) de la(s) formulación(ones) agitadas mecánicamente (agitación).

La Figura 12 es un gráfico de barras que muestra la turbidez, como se determina por Nefelometría, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de inicio arbitrario (barras azules, tiempo=0) y después de 24 horas (barras rojas) y 48 horas (barras verdes) de la(s) formulación(ones) agitadas mecánicamente (agitación).

- La Figura 13 es un gráfico de barras que muestra el % de agregación, como se determina por SE-HPLC, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® de comparación), antes de la exposición a la luz (barras azules, tiempo=0) y después de 7 horas de exposición a la luz a 765 W/m<sup>2</sup> (barras rojas).
- 5 La Figura 14 es un gráfico de barras que muestra el % de fragmentación, como se determina por un Bioanalizador, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) antes de la exposición a la luz (barras azules, tiempo=0) y después de 7 horas de exposición a la luz a 765 W/m<sup>2</sup> (barras rojas).
- La Figura 15 es un gráfico de barras que muestra el perfil de isoformas de pico principal, como se determina por análisis de iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® de comparación), antes de la exposición a la luz (barras azules, tiempo=0) y después de 7 horas de exposición a la luz a 765 W/m<sup>2</sup> (barras rojas).
- 10 La Figura 16 es un gráfico de barras que muestra el perfil de isoformas de pico(s) de grupo ácido, como se determina por análisis de iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® de comparación), antes de la exposición a la luz (barras azules, tiempo=0) y después de 7 horas de exposición a la luz a 765 W/m<sup>2</sup> (barras rojas).
- 15 La Figura 17 es un gráfico de barras que muestra la turbidez, como se determina por Nefelometría, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) antes de la exposición a la luz (barras azules, tiempo=0) y después de 7 horas de exposición a la luz a 765 W/m<sup>2</sup> (barras rojas).
- La Figura 18 es un gráfico de barras que muestra el perfil de isoformas de pico principal, como se determina por análisis de iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) antes (barras azules, tiempo=0) y después de m<sup>2</sup> cinco ciclos de congelación y descongelación (barras rojas) (-80 °C → temperatura ambiente).
- 20 La Figura 19 es un gráfico de barras que muestra el perfil de isoformas de pico(s) de grupo ácido, como se determina por análisis de iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) antes (barras azules, tiempo=0) y después de m<sup>2</sup> cinco ciclos de congelación y descongelación (barras rojas) (-80 °C → temperatura ambiente).
- 25 La Figura 20 es un gráfico de barras que muestra el % de agregación, como se determina por SE-HPLC, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® de comparación) antes (barras azules, tiempo=0) y después de m<sup>2</sup> cinco ciclos de congelación y descongelación (barras rojas) (-80 °C → temperatura ambiente).
- La Figura 21 es un gráfico de barras que muestra la concentración en número (#/mg) de partículas subvisibles con un tamaño de partícula menor que o igual a 10 micras, como se determina por análisis de recuento de partículas subvisibles, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) antes (barras azules, tiempo=0) y después de m<sup>2</sup> cinco ciclos de congelación y descongelación (barras rojas) (-80 °C → temperatura ambiente).
- 30 La Figura 22 es un gráfico de barras que muestra la concentración en número (#/mg) de partículas subvisibles con un tamaño de partícula menor que o igual a 25 micras, como se determina por análisis de recuento de partículas subvisibles, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) antes (barras azules, tiempo=0) y después de m<sup>2</sup> cinco ciclos de congelación y descongelación (barras rojas) (-80 °C → temperatura ambiente).
- 35

Descripción detallada de la invención

#### 40 Definiciones

A menos que se indique de cualquier otra manera, los siguientes términos que se usan en la descripción y en las reivindicaciones tienen los siguientes significados que se exponen más abajo:

- 45 Las referencias en la presente descripción a "adalimumab" incluyen la sustancia farmacéutica de origen (como está disponible en el mercado), adalimumab como se define en el documento WO97/29131 (BASF) (particularmente D2E7 en el mismo) y en otra parte en la técnica, y también biosimilares de este. El D2E7 del documento WO97/29131 "tiene un dominio CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y un dominio CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4. Preferentemente, el anticuerpo D2E7 tiene una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 1 y una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 2. El documento WO97/29131 proporciona detalles de cada uno de estos listados de secuencias. Las referencias en la presente descripción a "adalimumab" pueden incluir biosimilares que, por ejemplo, pueden compartir al menos 75 %, adecuadamente al menos 80 %, adecuadamente al menos 85 %, adecuadamente al menos 90 %, adecuadamente al menos 95 %, adecuadamente al menos 96 %, adecuadamente al menos 97 %, adecuadamente al menos 98 % o lo más adecuadamente al menos 99 % de identidad de secuencia de proteína con cualquiera de las secuencias de proteínas descritas en el documento WO97/29131 (especialmente en relación con D2E7) o en otra parte en relación con "adalimumab". Alternativa o adicionalmente, las referencias en la presente descripción a "adalimumab" pueden incluir biosimilares que exhiben al menos 75 %, adecuadamente al menos 80 %, adecuadamente al menos 85 %, adecuadamente al menos 90 %, adecuadamente al menos 95 %, adecuadamente al menos 96 %, adecuadamente al menos 97 %, adecuadamente al menos 98 % o lo más adecuadamente al menos 99 % de homología de secuencia de proteína con cualquiera de las secuencias de proteínas descritas en el documento WO97/29131 (especialmente en relación con D2E7) o en otra parte en relación con "adalimumab". Alternativa o adicionalmente, un biosimilar puede tener un perfil de glicosilación (ligeramente) diferente, incluso si la secuencia de proteína es sustancialmente igual o diferente en la medida especificada anteriormente.
- 60
- 65

El término "biosimilar" (también conocido como producto biológico de continuación) se conoce bien en la técnica, y el experto apreciará fácilmente cuándo una sustancia farmacéutica se considerará un biosimilar del adalimumab. Además, sería necesario que tales "biosimilares" se aprueben oficialmente como un "biosimilar" para su comercialización antes de vender dicho "biosimilar" en el mercado abierto. El término "biosimilar" se usa generalmente para describir versiones posteriores (generalmente de una fuente diferente) de "productos biofarmacéuticos innovadores" ("productos biológicos" cuya sustancia farmacéutica es producida por un organismo vivo o se deriva de un organismo vivo o a través de metodologías de ADN recombinante o expresión génica controlada) a los que con anterioridad se les concedió oficialmente una autorización de comercialización. Dado que los productos biológicos tienen un alto grado de complejidad molecular, y generalmente son sensibles a los cambios en los procesos de fabricación (por ejemplo si se usan líneas celulares diferentes en su producción), y dado que los fabricantes de continuación posterior generalmente no tienen acceso al clon molecular del inventor, el banco de células, el conocimiento con respecto al proceso de fermentación y purificación, ni a la sustancia farmacéutica activa en sí (solamente al producto farmacéutico comercializado del innovador), es poco probable que algún "biosimilar" sea exactamente igual al producto farmacéutico innovador.

Para los propósitos de varios cálculos molares (por ejemplo para las relaciones molares entre adalimumab y otro componente de la composición farmacéutica líquida de la invención) el peso molecular del adalimumab puede admitirse como 144 190,3 g/mol (peso molecular de referencia) en base a los detalles descritos en la base de datos de CAS para CAS # 331731-18-1, adalimumab, donde la fórmula molecular se admite como  $C_{6428}H_{9912}N_{1694}O_{1987}S_{46}$ . Como tal, una composición farmacéutica líquida que contiene 50 mg/ml de adalimumab puede considerarse una solución de adalimumab a 0,347 mM (o 347  $\mu$ M). No se pretende en modo alguno que esto sea limitante respecto a la naturaleza de ninguno de los biosimilares de adalimumab cubiertos por el alcance de la presente invención, ni el nivel de glicosilación, cualquiera de los cuales puede afectar el peso molecular real. Sin embargo, cuando un biosimilar tiene un peso molecular diferente, el peso molecular de referencia mencionado anteriormente debe usarse adecuadamente para los propósitos de evaluar si un biosimilar de este tipo cae o no dentro del alcance de cualquiera de las definiciones molares estipuladas dentro de esta descripción. Por lo tanto el número de moles en un peso conocido de dicho biosimilar debe calcularse, solo para los propósitos de esta invención, con el uso del peso molecular de referencia anterior.

En la presente descripción, el término "tampón" o "solución tampón" se refiere generalmente a una solución acuosa que comprende una mezcla de un ácido (usualmente un ácido débil, por ejemplo ácido acético, ácido cítrico, forma imidazolio de la histidina) y su base conjugada (por ejemplo una sal de acetato o citrato, por ejemplo, acetato de sodio, citrato de sodio, o histidina) o alternativamente una mezcla de una base (usualmente una base débil, por ejemplo histidina) y su ácido conjugado (por ejemplo sal de histidina protonada). El pH de una "solución tampón" cambiará solo muy ligeramente tras la adición de una cantidad pequeña de ácido o base fuerte debido al "efecto tamponante" impartido por el "agente tamponante".

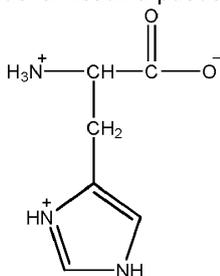
En la presente descripción, un "sistema tamponante" comprende uno o más agentes tamponantes y/o un ácido/base conjugado de estos, y más adecuadamente comprende uno o más agentes tamponantes y un ácido/base conjugado de estos, y lo más adecuadamente comprende solo un agente tamponante y un ácido/base conjugado de este. A menos que se indique de cualquier otra manera, cualquiera de las concentraciones estipuladas en la presente descripción en relación con un "sistema tamponante" (es decir una concentración de tampón) se refiere adecuadamente a la concentración combinada del(de los) agente(s) tamponante(s) y/o ácido/base conjugada de este(os). En otras palabras, las concentraciones estipuladas en la presente descripción en relación con un "sistema tamponante" se refieren adecuadamente a la concentración combinada de todas las especies tamponantes relevantes (es decir las especies en equilibrio dinámico entre sí, por ejemplo citrato/ácido cítrico). Como tal, una concentración dada de un sistema tamponante de histidina se refiere generalmente a la concentración combinada de la histidina y la forma imidazolio de la histidina. Sin embargo, en el caso de la histidina, tales concentraciones son usualmente sencillas de calcular en referencia a las cantidades iniciales de histidina o una sal de esta. El pH general de la composición que comprende el sistema tamponante relevante es generalmente un reflejo de la concentración en el equilibrio de cada una de las especies tamponantes relevantes (es decir el equilibrio de agente(s) tamponante(s) con ácido/base conjugado de este(os)).

En la presente descripción, el término "agente tamponante" se refiere a un componente ácido o básico (usualmente un ácido débil o una base débil) de un tampón o solución tampón. Un agente tamponante ayuda a mantener el pH de una solución dada a o cerca de un valor predeterminado, y los agentes tamponantes se seleccionan generalmente de modo que complementen el valor predeterminado. Un agente tamponante es adecuadamente un único compuesto que produce un efecto tampón deseado, especialmente cuando dicho agente tamponante se mezcla con (y es adecuadamente capaz de intercambiar protones con) una cantidad adecuada (en dependencia del pH predeterminado deseado) de su "ácido/base conjugada" correspondiente, o si la cantidad requerida de su "ácido/base conjugada" correspondiente se forma *in situ* - esto puede lograrse mediante la adición de ácido o base fuerte hasta alcanzar el pH requerido. A modo de ejemplo:

- Un "agente tamponante" de histidina es el aminoácido libre, histidina. Dado que los aminoácidos tales como histidina son anfóteros, y por lo tanto son capaces de comportarse tanto como un ácido como una base, el "agente tamponante" es simplemente el compuesto anfótero en sí (adecuadamente en forma zwitteriónica). Sin embargo, un sistema tamponante o solución tampón de histidina puede tener opcionalmente, añadida además de histidina, una cantidad de ácido (adecuadamente un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico) o base (adecuadamente una base fuerte, tal como hidróxido de sodio) hasta alcanzar el pH deseado. Como tal, parte de la histidina presente puede exhibir un estado de protonación diferente al aminoácido zwitteriónico. En la presente descripción, excepto cuando se indique lo

contrario, cualquiera de las concentraciones proporcionadas en relación con un sistema tamponante de histidina se refiere adecuadamente a la concentración combinada del agente tamponante (por ejemplo histidina) y/o ácido/base conjugada de este (por ejemplo la forma imidazolio de la histidina). El experto es capaz de calcular fácilmente tales concentraciones, y puede hacer esto mediante la simple referencia a las cantidades iniciales de histidina o su ácido/base conjugada (por ejemplo clorhidrato de histidina). Tales concentraciones pueden calcularse en referencia a las concentraciones combinadas de agente(s) tamponante(s) y ácido/base conjugada(s), cuando un sistema tamponante se forma simplemente mediante la mezcla entre sí de agente(s) tamponante(s) y ácido/base conjugada(s). Alternativamente, cuando un sistema tamponante se forma mediante la mezcla ya sea del(de los) agente(s) tamponante(s) o ácido/base conjugada(s) con un agente de ajuste de pH (por ejemplo ácido fuerte o base fuerte) para producir una mezcla de cada uno, adecuadamente tales concentraciones pueden calcularse en referencia a las cantidades/concentraciones iniciales del(de los) agente(s) tamponante(s) o ácido/base conjugada(s) respectivamente. Por ejemplo, cuando un sistema tamponante se forma con el uso de una cantidad/concentración conocida de histidina que se mezcla con un agente de ajuste de pH (por ejemplo hidróxido de sodio) hasta alcanzar el pH deseado, la concentración del sistema tamponante puede calcularse en referencia a la cantidad inicial de histidina. Igualmente, lo mismo se aplica cuando un sistema tamponante se forma con el uso de una cantidad/concentración conocida de sal de imidazolio de histidina (por ejemplo clorhidrato de histidina) mezclada con un agente de ajuste de pH (por ejemplo hidróxido de sodio) hasta alcanzar el pH deseado - en este caso la concentración del sistema tamponante puede calcularse en referencia a la cantidad inicial de la sal de imidazolio de histidina.

En la presente descripción, un "ácido/base conjugada" se refiere al ácido conjugado o base conjugada (el que sea relevante a un pH particular - típicamente el ácido conjugado en el contexto de la presente invención) de un "agente tamponante" particular. El ácido/base conjugada de un agente tamponante de histidina (por ejemplo histidina) es adecuadamente la forma imidazolio de la histidina, adecuadamente una sal de imidazolio de histidina. La forma imidazolio de la histidina puede denominarse en la presente descripción "imidazolio-histidina", y tiene la estructura:



Una sal de imidazolio de histidina puede denominarse sal de histidina-imidazolio, y tiene esencialmente la misma estructura mostrada anteriormente excepto por un contraión asociado.

En la presente descripción, el término "especies tamponantes" se refiere a las especies particulares (que excluyen cualquiera de los contraiones o contracationes asociados - es decir se ignoran los contraiones cloruro o hidróxido para sistemas histidina/imidazolio-histidina) de un sistema tamponante dado que están en equilibrio dinámico (e intercambian protones) entre sí. Por ejemplo, en conjunto histidina e imidazolio-histidina pueden constituir las "especies tamponantes de histidina" de un "sistema tamponante de histidina".

Dado que frecuentemente es un tanto difícil definir las cantidades (ya sean absolutas o relativas) de un sistema tamponante en referencia al peso (dado que el peso total dependerá del pH deseado, el cual afectará la cantidad de contraiones presentes), en la presente descripción las cantidades basadas en el peso pueden determinarse en su lugar en referencia a un peso teórico de las "especies tamponantes" relevantes. Generalmente al menos dos especies están presentes en cualquier conjunto dado de "especies tamponantes" (en cantidades relativas que pueden determinarse solamente en referencia al pH), cada una con un peso molecular diferente (que usualmente difiere en solo 1). Por lo tanto, para permitir cálculos y referencias viables del peso, para los propósitos de esta descripción el peso de cualquier conjunto dado de "especies tamponantes" se proporciona como un peso teórico en base solamente a una de las especies tamponantes, específicamente la más básica de las especies tamponantes (es decir la forma menos protonada a cualquier pH dado). Por lo tanto el peso de un conjunto dado de "especies tamponantes" se indica como el peso de equivalentes de especies básicas. A modo de ejemplo, en un sistema tamponante de histidina las especies tamponantes de histidina pueden consistir en cationes de histidina e imidazolio-histidina. Por lo tanto el peso de las "especies tamponantes" se calcula como si la histidina fuera la única especie presente en el sistema tamponante (incluso si imidazolio-histidina está presente junto con la histidina). Por lo tanto, cualquier referencia a un peso o relación en peso que implica a una "especie tamponante de histidina" se refiere adecuadamente al peso teórico de equivalentes de histidina dentro del sistema tamponante. Como tal, cuando una composición se forma por la adición de un agente de ajuste de pH (por ejemplo hidróxido de sodio) a una cantidad fija de imidazolio histidina, o de hecho a una cantidad fija de histidina (que puede formar adecuadamente parte de imidazolio-histidina tras la disolución en el diluyente), el peso original de la histidina puede considerarse que es el peso de las "especies tamponantes" independientemente del pH final. Alternativamente, si se conoce la concentración (es decir la molaridad) de un sistema tamponante, esta puede convertirse en un peso de "especies tamponantes" en referencia al peso molecular de la forma más básica de las especies tamponantes relevantes (por ejemplo histidina), e ignorar el hecho de que los cationes de imidazolio-histidina también están presentes.

A menos que se indique de cualquier otra manera, las referencias en la presente descripción a un "aminoácido" o "aminoácidos", ya sean específicas (por ejemplo arginina, histidina) o generales (por ejemplo cualquier aminoácido), en el contexto de su presencia o de cualquier otra manera dentro de las composiciones (especialmente las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención) se refieren al(a los) aminoácido(s) libre(s) correspondiente(s) (independientemente de su estado de protonación y/o forma salina, aunque para la consistencia las cantidades se calculan adecuadamente en referencia al aminoácido libre *en sí*). Esto puede incluir adecuadamente aminoácidos naturales y/o artificiales. A menos que se indique lo contrario, tales referencias no pretenden referirse a residuo(s) de aminoácido(s) incorporado(s) covalentemente como parte de un compuesto más grande (a diferencia de una composición que comprende múltiples compuestos), tales como un péptido o proteína (donde tales residuos de aminoácidos están unidos *por medio de* enlaces peptídicos). Como tal, aunque el adalimumab, como una proteína, contiene residuos de aminoácidos, no se considera que comprende ningún "aminoácido libre". A modo de ejemplo, una composición definida como "*libre de arginina*" no contiene ninguna arginina libre pero aún puede incluir una o más proteínas (por ejemplo adalimumab) que en sí mismas comprenden residuos de arginina.

A menos que se indique de cualquier otra manera, las referencias en la presente descripción a cualquiera de uno o más "aminoácidos", ya sean específicas o generales, se refieren adecuadamente a los L- estereoisómeros o un racemato de estos, lo más adecuadamente L-aminoácidos.

El término "sustancialmente libre", cuando se usa en relación con un componente dado de una composición (por ejemplo "una composición farmacéutica líquida sustancialmente libre de arginina"), se refiere a una composición a la que se ha añadido esencialmente nada de dicho componente. Como se explicó anteriormente, tales referencias no tienen ninguna relación con la presencia de residuo(s) de aminoácido(s) dentro de una estructura proteica. Cuando una composición está "sustancialmente libre" de un componente dado, dicha composición comprende adecuadamente no más de 0,001 % en peso de dicho componente, adecuadamente no más de 0,0001 % en peso de dicho componente, adecuadamente no más de 0,00001 % en peso, adecuadamente no más de 0,000001 % en peso, adecuadamente no más de 0,0000001 % en peso de este, lo más adecuadamente no más de 0,0001 partes por billón (en peso).

El término "completamente libre", cuando se usa en relación con un componente dado de una composición (por ejemplo "una composición farmacéutica líquida sustancialmente libre de arginina"), se refiere a una composición que no contiene nada de dicho componente. Como se explicó anteriormente, tales referencias no tienen ninguna relación con la presencia de residuo(s) de aminoácido(s) dentro de una estructura proteica.

En la presente descripción, en el contexto de la presente descripción, un "ácido fuerte" es adecuadamente uno que tiene un  $pK_a$  de -1,0 o menos, mientras que un "ácido débil" es adecuadamente uno que tiene un  $pK_a$  de 2,0 o más. En la presente descripción, en el contexto de la presente descripción, una "base fuerte" es adecuadamente una cuyo ácido conjugado tiene un  $pK_a$  de 12 o superior (adecuadamente 14 o superior), mientras que una "base débil" es adecuadamente una cuyo ácido conjugado tiene un  $pK_a$  de 10 o menos.

En la presente descripción, un "estabilizante" se refiere a un componente que facilita el mantenimiento de la integridad estructural del fármaco biofarmacéutico, particularmente durante su congelación y/o liofilización y/o almacenamiento (especialmente cuando se expone al estrés). Este efecto estabilizante puede producirse por una variedad de motivos, aunque típicamente tales estabilizantes pueden actuar como osmolitos que atenúan la desnaturalización de las proteínas. Los estabilizantes típicos incluyen aminoácidos (es decir aminoácidos libres que no son parte de un péptido o proteína - por ejemplo glicina, arginina, histidina, ácido aspártico, lisina) y azúcares estabilizantes, tales como un poliol de azúcar (por ejemplo manitol, sorbitol), y/o un disacárido (por ejemplo trehalosa, sacarosa, maltosa, lactosa), aunque las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención incluyen un estabilizante, al menos uno de los cuales es un azúcar estabilizante (es decir ya sea un poliol de azúcar o un disacárido). Lo más adecuadamente el al menos un azúcar estabilizante es un azúcar no reductor (ya sea un poliol de azúcar o un disacárido).

En la presente descripción, un "azúcar no reductor" es generalmente un azúcar sin porciones aldehídicas o sin la capacidad de formar una porción aldehídica (por ejemplo a través de isomerismo).

En la presente descripción, un "modulador de la tonicidad" o "modificador de la tonicidad" se refiere a un reactivo cuya inclusión dentro de una composición contribuye a (o aumenta) adecuadamente la osmolalidad y osmolaridad generales de la composición. Adecuadamente, un modificador de la tonicidad, como se usa en la presente descripción incluye un agente que funciona para hacer que una solución sea similar en sus características osmóticas a los fluidos fisiológicos.

En la presente descripción, las referencias a cantidades específicas de un componente dado de una composición, especialmente un agente tamponante, estabilizante, aminoácido, surfactante, o modificador de la tonicidad, se refieren adecuadamente a las cantidades de la forma anhidra pura del componente relevante (o composiciones formadas mediante el uso de dichas cantidades de la forma anhidra pura), aun cuando un componente de este tipo puede usarse en una forma no anhidra cuando se forma la composición. Las cantidades de cualquiera de las formas no anhidras correspondientes (por ejemplo monohidratos, dihidratados, etc.) pueden calcularse fácilmente con el uso simplemente del multiplicador adecuado. Por ejemplo, a menos que se indique de cualquier otra manera (según los Ejemplos, donde las cantidades se refieren a trehalosa dihidratada), las cantidades estipuladas en relación con la trehalosa se refieren a la forma anhidra de la trehalosa (o composiciones formadas mediante el uso de las cantidades/concentraciones estipuladas

- de trehalosa anhidra), que tiene un peso molecular de 342,296 g/mol, así que para calcular la cantidad correspondiente de trehalosa dihidratada necesaria para formar la misma composición (tendrá que añadirse menos agua) es necesario multiplicar la cantidad estipulada por 378,33/342,296, dado que 378,33 es el peso molecular de la trehalosa dihidratada. El experto entenderá fácilmente cómo ajustar de forma acertada la cantidad de diluyente/agua en dependencia de la forma de los componentes usados, para obtener las concentraciones objetivo.
- En la presente descripción, el término "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de una sustancia activa farmacéutica que hace terapéuticamente eficaz la actividad biológica del ingrediente activo, pero que no incluye otros ingredientes que son evidentemente tóxicos para un sujeto al que se pretende administrar la formulación.
- En la presente descripción, el término "estable" se refiere generalmente a la estabilidad física y/o estabilidad química y/o estabilidad biológica de un componente, típicamente una sustancia activa o composición de esta, durante su conservación/almacenamiento.
- Debe tenerse en cuenta que las referencias a "tratar" o "tratamiento" incluyen la profilaxis y el alivio de los síntomas establecidos de una afección. "Tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección por lo tanto incluye: (1) prevenir o atrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un humano que puede estar aquejado con o predispuesto al estado, trastorno o afección pero que aún no experimenta o manifiesta síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección, (2) inhibir el estado, trastorno o afección, *es decir*, detener, reducir o atrasar el desarrollo de la enfermedad o una recaída de ésta (en caso de tratamiento de mantenimiento) o al menos un síntoma clínico o subclínico de ésta, o (3) aliviar o atenuar la enfermedad, *es decir*, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.
- En el contexto de la presente invención, una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" del anticuerpo significa una cantidad que es eficaz, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad o trastorno, en aspecto profiláctico y terapéutico y el anticuerpo es eficaz en el tratamiento de las enfermedades preocupantes.
- La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará en dependencia del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, etc., del mamífero a tratar.
- El término "TNF- $\alpha$  humano" se refiere a la citocina humana que existe en una forma secretada de 17 kD y una forma asociada a membrana de 26 kD, y en una forma biológicamente activa, el TNF- $\alpha$  puede observarse como un trímero de la molécula de 17 kD unido covalentemente. Su estructura específica puede encontrarse en Pennica, D. y otros (1984) Nature 312: 724-729; Davis, J. M. y otros (1987) Biochemistry 26, 1322-1326; y Jones, E. Y. y otros (1989) Nature 338: 225-228.
- El término "anticuerpo humano recombinante" pretende incluir un anticuerpo humano preparado, expresado, producido o aislado con el uso de un método recombinante.
- En la presente descripción, se pretende que las cantidades estipuladas para componentes e ingredientes, ya sea especificadas en términos de "partes", ppm (partes por millón), porcentajes (%), por ejemplo % en peso), o relaciones, sean en peso, a menos que se indique de cualquier otra manera.
- Cuando la cantidad o concentración de un componente particular de una composición dada se especifica como un porcentaje en peso (% en peso o % en p/p), dicho porcentaje en peso se refiere al porcentaje de dicho componente en peso con relación al peso total de la composición como un todo. Los expertos en la técnica entenderán que la suma de los porcentajes en peso de todos los componentes de una composición (se especifiquen o no) será un total de 100 % en peso. Sin embargo, cuando no se enumeran todos los componentes (por ejemplo cuando se dice que las composiciones "comprenden" uno o más componentes particulares), el balance del porcentaje en peso puede llegar opcionalmente hasta 100 % en peso con ingredientes no especificados (por ejemplo un diluyente, tal como agua, u otros aditivos no esenciales pero adecuados).
- En la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, el término "partes" (por ejemplo partes en peso, pbw) cuando se usa en relación con múltiples ingredientes/componentes, se refiere a las relaciones relativas entre dichos múltiples ingredientes/componentes. La expresión de las relaciones molares o en peso de dos, tres o más componentes produce el mismo efecto (por ejemplo una relación molar de x, y, y z es  $x_1 : y_1 : z_1$  respectivamente, o un intervalo  $x_1-x_2 : y_1-y_2 : z_1-z_2$ ). Aunque en muchas modalidades las cantidades de los componentes individuales dentro de una composición pueden proporcionarse como un valor de "% en peso", en modalidades alternativas cualquiera o todos los valores de % en peso pueden convertirse a partes en peso (o relaciones relativas) para definir una composición de múltiples componentes. Esto es así debido a que frecuentemente las relaciones relativas entre componentes son más importantes que las concentraciones absolutas de estos en las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención. Cuando una composición que comprende múltiples ingredientes se describe solamente en términos de partes en peso (es decir se indican solamente las relaciones relativas de los ingredientes), no es necesario estipular las cantidades o concentraciones absolutas de dichos ingredientes (ya sea *en total* o individualmente) debido a que las ventajas de la invención pueden surgir de las relaciones relativas de los ingredientes respectivos en lugar de sus cantidades o

concentraciones absolutas. Sin embargo, en ciertas modalidades, tales composiciones consisten esencialmente en o consisten en los ingredientes estipulados y un diluyente (por ejemplo agua).

5 Cuando se dice que una composición comprende una pluralidad de ingredientes estipulados (opcionalmente en cantidades o concentraciones estipuladas), dicha composición puede incluir opcionalmente ingredientes adicionales diferentes a los estipulados. Sin embargo, en ciertas modalidades, una composición que se dice que comprende una pluralidad de ingredientes estipulados puede de hecho consistir esencialmente en o consistir en todos los ingredientes estipulados.

10 En la presente descripción, cuando se dice que una composición "consiste esencialmente en" un componente particular, dicha composición comprende adecuadamente al menos 70 % en peso de dicho componente, adecuadamente al menos 90 % en peso de este, adecuadamente al menos 95 % en peso de este, lo más adecuadamente al menos 99 % en peso de este. Adecuadamente, una composición que se dice que "consiste esencialmente en" un componente particular consiste en dicho componente excepto por una o más impurezas en trazas.

15 En la presente descripción, el término "tamaño de partícula" o "tamaño de poro" se refiere respectivamente a la longitud de la dimensión más larga de una partícula o un poro dado. Ambos tamaños pueden medirse con el uso de un analizador de tamaño de partícula por láser y/o microscopios electrónicos (por ejemplo microscopio electrónico de túnel, TEM, o microscopio electrónico de barrido, SEM). El recuento de partículas (para cualquier tamaño dado) puede obtenerse con el uso de los protocolos y equipos que se explican en los Ejemplos, que se refieren al recuento de partículas de partículas subvisibles.

#### Composición farmacéutica líquida

25 La presente invención proporciona una composición farmacéutica líquida, como se define adecuadamente en la presente descripción y se expone en la reivindicación adjunta 1. La composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, que en sí mismo incluye adecuadamente cualquier biosimilar de este. La composición comprende un agente tamponante de histidina (o sistema tamponante de histidina). La composición comprende un azúcar estabilizante. La composición está adecuadamente (sustancialmente o completamente) libre de arginina o comprende arginina ya sea en una concentración de como máximo 0,1 mM, en una relación molar de arginina respecto a agente tamponante de histidina (o sistema tamponante de histidina) de como máximo 1 : 150, o en una relación en peso de arginina respecto a adalimumab de como máximo 1 : 3 000 (es decir menor que o igual a una parte en peso de histidina por cada 3 000 partes en peso de agente tamponante de histidina). Alternativamente o además, la composición puede incluir adecuadamente cualquiera de uno o más componentes adicionales definidos en la presente descripción en relación con una composición farmacéutica líquida (por ejemplo que incluye modificador de la tonicidad, que excluye arginina, etc.), opcionalmente en cualquier cantidad, concentración, o forma estipulada en la presente descripción; y en donde la composición exhibe opcionalmente cualquiera de uno o más parámetros o propiedades dadas en la presente descripción en relación con una composición farmacéutica líquida (por ejemplo pH, osmolalidad).

40 Ventajosamente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas líquidas alternativas y mejoradas, que exhiben generalmente mejor estabilidad y viabilidad que las del estado de la técnica. Como se ilustra en la presente descripción (ver los Ejemplos), las formulaciones farmacéuticas líquidas de la presente invención tienen características comparables o mejoradas en comparación con las formulaciones convencionales de adalimumab, por ejemplo la formulación Humira® disponible en el mercado, cuando se someten a diferentes condiciones de estrés (térmico, mecánico y lumínico). Además su desempeño es generalmente comparable o mejor que el de muchas otras formulaciones de comparación que se sometieron a la misma prueba de estrés. Dado que estas condiciones de estrés son altamente representativas del tipo de estrés al que se someten tales formulaciones durante su fabricación, transporte, y almacenamiento, estas proporcionan una indicación excelente de las ventajas de la invención. Que tal buen desempeño de la estabilidad pudiera lograrse con el uso de formulaciones menos complejas con menos excipientes se consideró sorprendente en vista de las enseñanzas generales del estado de la técnica.

#### Adalimumab

55 El adalimumab, que está disponible en el mercado en formulaciones HUMIRA®, y su método de fabricación, se describe en el documento WO97/29131 (BASF) como D2E7, y en otra parte en la técnica. Se describe como que tiene "un dominio CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y un dominio CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4" (WO97/29131). Además, el anticuerpo D2E7 se describe como que tiene una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 1 y una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 2 (WO97/29131).

Las indicaciones médicas y la función del adalimumab, se dilucidan más arriba en la presente descripción.

65 En el contexto de la invención "adalimumab" incluye los biosimilares, como se define más arriba en la presente descripción, y el experto apreciará fácilmente el alcance del término "adalimumab" en el contexto de la invención.

En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab a una concentración de aproximadamente 5 a aproximadamente 150 mg/ml, adecuadamente de aproximadamente 25 a aproximadamente 75 mg/ml. Por ejemplo, el adalimumab puede estar presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 65, aproximadamente 70 o aproximadamente 75 mg/ml. En una modalidad, el adalimumab está presente a una concentración de aproximadamente 45 a aproximadamente 55 mg/ml. En una modalidad, el adalimumab está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml.

#### Tampón, Agente tamponante, y pH

La composición farmacéutica líquida es una solución tamponada cuyo pH se estabiliza con un agente tamponante (o sistema tamponante), adecuadamente en combinación con un ácido/base conjugada del agente tamponante. Como tal, la composición farmacéutica líquida comprende un agente tamponante como se define en la presente descripción. Preferentemente, la composición farmacéutica líquida comprende adicionalmente un ácido/base conjugada, en donde dicho ácido/base conjugada corresponde al ácido conjugado o base conjugada del agente tamponante, en dependencia de si el agente tamponante es en sí mismo una base o un ácido respectivamente. En conjunto, el agente tamponante y su ácido/base conjugada pueden considerarse un "sistema tamponante". Por lo tanto la composición farmacéutica líquida comprende adecuadamente un "sistema tamponante" (que comprende adecuadamente un(os) agente(s) tamponante(s) y un ácido/base conjugada de este(os)), y cualquiera de las concentraciones estipuladas en relación con el sistema tamponante se refiere generalmente a las concentraciones combinadas del(de los) agente(s) tamponante(s) y cualquier ácido/base conjugada de este(os). Cualquier "sistema tamponante" comprende adecuadamente un ácido débil y una base débil (ver las definiciones anteriores).

Adecuadamente, el agente tamponante es un agente tamponante de histidina. Adecuadamente el agente tamponante de histidina es histidina (o una sal de esta), lo más adecuadamente histidina libre (por ejemplo histidina zwitteriónica).

Adecuadamente, la composición farmacéutica líquida comprende un ácido/base conjugada del agente tamponante. Esto es menos sencillo para agentes tamponantes de histidina que para muchos otros sistemas tamponantes de ácido carboxílico/carboxilato comunes, dado que la porción imidazol de la histidina significa que la histidina existe generalmente en solución acuosa como una mezcla en equilibrio de formas protonada (imidazolio) y desprotonada (imidazol libre) a pH entre pH 6-7. La forma protonada (imidazolio) de la histidina puede asociarse con uno o más aniones farmacéuticamente aceptables - que incluyen aniones tales como hidróxido o cloruro - aunque la forma imidazolio puede existir adicional o alternativamente en un diluyente (por ejemplo agua) como un catión solvatado. Como tal, la forma protonada (imidazolio) de la histidina puede considerarse un ácido/base conjugada de la histidina, dado que representa el ácido conjugado de la histidina. Adecuadamente este ácido conjugado de la histidina tiene el grupo amino y el imidazol protonados pero el grupo carboxilato desprotonado - esto proporciona una carga neta positiva de +1). La combinación del agente tamponante y su ácido/base conjugada constituye un sistema tamponante. Adecuadamente, la composición farmacéutica líquida comprende el agente tamponante y su ácido/base conjugada correspondiente, adecuadamente de manera que juntos el agente tamponante y su ácido/base conjugada están presentes a un nivel (es decir cantidad o concentración absoluta) y en una cantidad (o concentración) relativa suficiente para proporcionar el pH deseado para la composición. El sistema tamponante puede formarse simplemente mediante la mezcla del agente tamponante (por ejemplo histidina) con su ácido/base conjugada (por ejemplo forma de sal de imidazolio de la histidina, por ejemplo monoclóhidrato de histidina), adecuadamente en cantidades adecuadas para proporcionar una composición con el pH deseado. Alternativamente, el sistema tamponante puede formarse mediante la mezcla de un ácido o una base con el agente tamponante o su ácido/base conjugada para formar *in situ* la mezcla deseada de agente tamponante y ácido/base conjugada. Por ejemplo, el sistema tamponante puede formarse mediante la adición de una base (por ejemplo hidróxido de sodio) al agente tamponante (por ejemplo histidina, que puede autoequilibrarse inmediatamente cuando se disuelve en agua para producir histidina y su ácido conjugado), adecuadamente en una cantidad adecuada para proporcionar el pH deseado y la mezcla del agente tamponante (por ejemplo histidina) y el ácido/base conjugada correspondiente (es decir la forma de sal de imidazolio de la histidina). Alternativamente, puede emplearse cualquier método para formar el sistema tamponante, y el pH puede ajustarse de forma acertada ya sea por adición de ácido adicional (adecuadamente ácido fuerte, tal como HCl) o base adicional (adecuadamente base fuerte, tal como hidróxido de sodio) hasta alcanzar el pH requerido.

Como se describió anteriormente, un "agente de ajuste de pH" puede usarse junto con histidina (o una sal de imidazolio de la histidina, por ejemplo clorhidrato de histidina) para obtener un pH deseado. El agente de ajuste de pH puede ser un ácido fuerte o una base fuerte, aunque preferentemente es una base fuerte, tal como hidróxido de sodio.

Lo más adecuadamente, el sistema tamponante es un sistema tamponante de histidina, que comprende adecuadamente histidina en equilibrio con su forma imidazolio.

Adecuadamente, la composición farmacéutica líquida comprende como máximo un agente tamponante. Adecuadamente, la composición farmacéutica líquida comprende como máximo un sistema tamponante.

La composición farmacéutica líquida tiene un pH mayor que o igual a 5,0. Adecuadamente, la composición farmacéutica líquida tiene un pH mayor que o igual a 6,3. La composición farmacéutica líquida tiene un pH menor que o igual a 6,7.

En una modalidad particular, especialmente cuando el agente tamponante es un agente tamponante de histidina, la composición farmacéutica líquida tiene un pH entre 6,0 y 6,6. En una modalidad particular, la composición farmacéutica líquida tiene un pH entre 6,3 y 6,5. En una modalidad particular, la composición farmacéutica líquida tiene un pH de aproximadamente 6,4.

5

Adecuadamente, la composición farmacéutica líquida comprende un sistema tamponante (adecuadamente un sistema tamponante de histidina que comprende un agente tamponante de histidina) a una concentración de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 mM. En una modalidad, el sistema tamponante está presente a una concentración de entre 5 y 14 mM, lo más adecuadamente aproximadamente 10 mM. En una modalidad, el sistema tamponante/agente(s) tamponante(s) está(n) presente(s) a una concentración de 10 mM. En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende histidina (y/o una sal de esta) a una concentración de 10 mM. Esto incluye adecuadamente cuando el(los) "agente(s) tamponante(s)" (por ejemplo histidina) se forma(n) por la adición de una base fuerte (por ejemplo hidróxido de sodio) al ácido conjugado del(de los) agente(s) tamponante(s) (por ejemplo la forma imidazolio de la histidina).

10

15

Adecuadamente, la composición farmacéutica líquida comprende las especies tamponantes (adecuadamente especies tamponantes de histidina - por ejemplo la propia histidina) a una concentración de aproximadamente 0,31 mg/ml a aproximadamente 7,8 mg/ml. En una modalidad, la especie tamponante está presente a una concentración de entre 0,77 mg/ml y 2,2 mg/ml, lo más adecuadamente aproximadamente 1,55 mg/ml. En una modalidad, el sistema tamponante/agente tamponante está presente a una concentración de 1,55 mg/ml. Esto incluye cuando el "agente tamponante" (por ejemplo histidina) se forma por la adición de una base fuerte (por ejemplo hidróxido de sodio) al ácido conjugado del agente tamponante (por ejemplo la forma imidazolio de la histidina).

20

25

Adecuadamente, la composición farmacéutica líquida comprende el sistema tamponante (adecuadamente el sistema tamponante de histidina) en una relación molar de sistema tamponante respecto a adalimumab de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 145:1. En una modalidad, el sistema tamponante está presente en una relación molar de sistema tamponante respecto a adalimumab de aproximadamente 14:1 a aproximadamente 40:1, lo más adecuadamente aproximadamente 29:1. En una modalidad, el sistema tamponante/agente(s) tamponante(s) está(n) presente(s) a una concentración de 29:1. Esto incluye cuando el(los) "agente(s) tamponante(s)" (por ejemplo histidina) se forma(n) por la adición de una base fuerte (por ejemplo hidróxido de sodio) al ácido conjugado del agente tamponante (por ejemplo la forma imidazolio de la histidina - por ejemplo monohidrato de histidina).

30

Como se ilustra en la sección de Ejemplos, las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención que incluyen un agente tamponante/sistema tamponante de histidina se desempeñan particularmente bien en pruebas de estrés, especialmente en relación con la fragmentación y el desplegamiento de proteínas, que pueden ser indicadores importantes de la estabilidad y la viabilidad del producto farmacéutico. Además, las composiciones farmacéuticas líquidas cuyo sistema tamponante de histidina mantiene un pH 6,4 estable se desempeña particularmente bien.

35

Azúcar estabilizante

40

La composición farmacéutica líquida comprende un azúcar estabilizante. Adecuadamente, un componente de este tipo facilita el mantenimiento de la integridad estructural del fármaco biofarmacéutico, particularmente durante su congelación y/o liofilización y/o almacenamiento (especialmente cuando se expone al estrés).

45

La composición farmacéutica líquida puede comprender uno o más azúcares estabilizantes, aunque en modalidades preferidas solamente un único azúcar estabilizante está presente.

Adecuadamente, el azúcar estabilizante es un poliol de azúcar (que incluye alcoholes de azúcares) y/o un disacárido.

50

El azúcar estabilizante se selecciona del grupo que incluye trehalosa, sacarosa, sorbitol, maltosa, lactosa, xilitol, arabitol, eritritol, lactitol, maltitol, inositol.

En una modalidad particular, el azúcar estabilizante se selecciona del grupo que incluye trehalosa, sacarosa, maltosa, lactosa, xilitol, arabitol, eritritol, lactitol, maltitol, inositol.

55

En una modalidad particular, el azúcar estabilizante es un azúcar no reductor, opcionalmente un azúcar no reductor enumerado en otra parte en la presente descripción.

60

En una modalidad particular, el azúcar estabilizante es trehalosa. La trehalosa es un azúcar estabilizante particularmente ventajoso para usar junto con un agente tamponante/sistema tamponante de histidina en formulaciones líquidas de adalimumab.

Adecuadamente, la composición farmacéutica líquida comprende como máximo un azúcar estabilizante, adecuadamente como máximo un poliol de azúcar y/o un disacárido. Adecuadamente, la composición farmacéutica líquida comprende trehalosa como el único azúcar estabilizante.

65

Adecuadamente la trehalosa usada para formar la composición farmacéutica líquida es trehalosa dihidratada, aunque adecuadamente cualquiera de las cantidades estipuladas en relación con la trehalosa (a menos que se indique de cualquier otra manera - como se hace en los Ejemplos) pertenece a trehalosa anhidra, pura. Tales cantidades pueden convertirse en una cantidad de trehalosa dihidratada mediante la aplicación de un multiplicador adecuado. Por otra parte, para los propósitos de evaluar si una formulación dada cae dentro del alcance de cualquiera de las definiciones de cantidades de trehalosa proporcionadas en la presente descripción, una cantidad de trehalosa dihidratada puede convertirse fácilmente en una cantidad correspondiente de trehalosa anhidra, pura (con un número igual de moles) a través de la aplicación de dicho multiplicador a la inversa. Este principio puede adoptarse para cualquier componente de azúcar estabilizante. Las concentraciones, cuando se proporcionan como concentración molar, serán iguales por supuesto independientemente del estado de hidratación del azúcar estabilizante.

Adecuadamente, la composición farmacéutica líquida comprende el(los) azúcar(es) estabilizante(s) (lo más adecuadamente trehalosa) a una concentración de aproximadamente 50 a aproximadamente 400 mM, más adecuadamente de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mM, más adecuadamente de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 mM. En una modalidad, el(los) azúcar(es) estabilizante(s) está(n) presente(s) a una concentración de entre 190 y 210 mM, lo más adecuadamente aproximadamente 200 mM. En una modalidad, la trehalosa está presente a una concentración de 200 mM.

Adecuadamente, la composición farmacéutica líquida comprende el(los) azúcar(es) estabilizante(s) (lo más adecuadamente trehalosa) a una concentración de aproximadamente 15 mg/ml a aproximadamente 140 mg/ml, más adecuadamente de aproximadamente 35 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, más adecuadamente de aproximadamente 45 mg/ml a aproximadamente 80 mg/ml. En una modalidad, el(los) azúcar(es) estabilizante(s) está(n) presente(s) a una concentración de entre 65 mg/ml y 72 mg/ml, lo más adecuadamente aproximadamente 68 mg/ml. En una modalidad particular, la trehalosa está presente a una concentración de aproximadamente 68 mg/ml (que equivale a aproximadamente 75,7 mg/ml de trehalosa dihidratada).

Adecuadamente, la composición farmacéutica líquida comprende el(los) azúcar(es) estabilizante(s) (lo más adecuadamente trehalosa) en una relación molar de azúcar(es) estabilizante(s) respecto a adalimumab de aproximadamente 145:1 a aproximadamente 1150:1, más adecuadamente de aproximadamente 290:1 a aproximadamente 860:1, más adecuadamente de aproximadamente 430:1 a aproximadamente 720:1. En una modalidad, el(los) azúcar(es) estabilizante(s) está(n) presente(s) a una relación molar de azúcar(es) estabilizante(s) respecto a adalimumab de aproximadamente 550:1 a aproximadamente 605:1, lo más adecuadamente aproximadamente 576:1. En una modalidad, la trehalosa está presente a una relación molar de trehalosa respecto a adalimumab de aproximadamente 576:1.

Como se ilustra en la sección de Ejemplos, las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención que incluyen un azúcar estabilizante como se define en la presente descripción se desempeñan particularmente bien en pruebas de estrés, especialmente en relación con la agregación, fragmentación y desplegamiento de proteínas, que pueden ser indicadores importantes de la estabilidad y la viabilidad del producto farmacéutico. Además, las composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden trehalosa como el azúcar estabilizante se desempeñan particularmente bien.

#### Diluyente

Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención pueden incluir cualquiera de uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables, o mezcla de estos. Sin embargo, lo más adecuadamente la composición farmacéutica líquida es una composición farmacéutica acuosa. Lo más adecuadamente el diluyente es agua, y adecuadamente agua sola. El agua es adecuadamente agua para inyección (WFI).

Adecuadamente el diluyente puede constituir el balance de ingredientes en cualquier composición farmacéutica líquida, por ejemplo de modo que los porcentajes en peso lleguen a un total 100 %. Adecuadamente cualquiera de las concentraciones proporcionadas en la presente descripción en relación con cualquier componente de la composición farmacéutica líquida representa las concentraciones de dicho componente en (y adecuadamente disuelto en) el diluyente en combinación con cualquier otro componente.

La composición farmacéutica líquida de la invención es adecuadamente una solución, y está adecuadamente (sustancialmente o completamente) libre de materiales particulados o precipitados.

#### Componentes ausentes o a niveles bajos

60 Arginina baja/ausente

La composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de arginina (adecuadamente L-arginina) o comprende arginina en una concentración de como máximo 0,1 mM, más adecuadamente como máximo 0,01 mM, lo más adecuadamente como máximo 0,001 mM.

65

Adecuadamente la composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de arginina o comprende arginina en una relación molar de arginina respecto a agente tamponante (o sistema tamponante) de como máximo 1 : 150 (es decir menor que o igual a un mol de arginina por cada 150 moles de agente tamponante o sistema tamponante), más adecuadamente como máximo 1:1 500, lo más adecuadamente como máximo 1:15 000.

5

Adecuadamente la composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de arginina o comprende arginina en una relación en peso de arginina respecto al adalimumab de como máximo 1 : 3 000 (es decir menor que o igual a una parte en peso de arginina por cada 3 000 partes en peso de adalimumab), más adecuadamente como máximo 1:30 000, lo más adecuadamente como máximo 1:300 000.

10

Adecuadamente la composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de arginina o comprende arginina en una relación molar de arginina respecto a adalimumab de como máximo 1 : 3,75 (es decir menor que o igual a un mol de arginina por cada 3,75 moles de adalimumab), más adecuadamente como máximo 1:37,5, lo más adecuadamente como máximo 1:375.

15

Como se explica en la presente descripción, tales referencias a "arginina" en el contexto de su presencia o de cualquier otra manera dentro de las composiciones farmacéuticas líquidas se refieren al(a los) aminoácido(s) libre(s) correspondiente(s) y no a residuo(s) de aminoácido(s) incorporado(s) covalentemente como parte de un compuesto más grande, tal como un péptido o proteína.

20

Como se ilustra en la sección de Ejemplos, las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención que (sustancialmente o completamente) excluyen arginina se desempeñan particularmente bien en pruebas de estrés, especialmente en relación con la agregación, fragmentación y desplegamiento de proteínas.

25

Aminoácidos bajos/ausentes

La composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de aminoácidos distintos a la histidina (que es adecuadamente el agente tamponante) o comprende uno o más aminoácidos distintos a la histidina en una concentración (colectiva) de como máximo 0,1 mM, más adecuadamente como máximo 0,01 mM, lo más adecuadamente como máximo 0,001 mM.

30

Adecuadamente la composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de aminoácidos distintos a la histidina o comprende uno o más aminoácidos distintos a la histidina en una relación molar (colectiva) de aminoácidos(s) respecto a agente tamponante (o sistema tamponante) de como máximo 1 : 150 (es decir menor que o igual a un mol de aminoácidos(s) distinto(s) a la histidina por cada 150 moles de agente tamponante o sistema tamponante), más adecuadamente como máximo 1:1 500, lo más adecuadamente como máximo 1:15 000.

35

Adecuadamente la composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de aminoácidos distintos a la histidina o comprende uno o más aminoácidos distintos a la histidina en una relación en peso (colectiva) de aminoácidos(s) respecto a adalimumab de como máximo 1 : 3 000 (es decir menor que o igual a una parte en peso de aminoácidos(s) distinto(s) a la histidina por cada 3 000 partes en peso de adalimumab), más adecuadamente como máximo 1:30 000, lo más adecuadamente como máximo 1:300 000.

40

Adecuadamente la composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de aminoácidos distintos a la histidina o comprende uno o más aminoácidos distintos a la histidina en una relación molar (colectiva) de aminoácido(s) respecto a adalimumab de como máximo 1 : 3,75 (es decir menor que o igual a un mol de aminoácido(s) distinto(s) a la histidina por cada 3,75 moles de adalimumab), más adecuadamente como máximo 1:37,5, lo más adecuadamente como máximo 1:375.

45

Como se explica en la presente descripción, tales referencias a "aminoácidos" en el contexto de su presencia o de cualquier otra manera dentro de las composiciones farmacéuticas líquidas se refieren al(a los) aminoácido(s) libre(s) correspondiente(s) y no a residuo(s) de aminoácido(s) incorporado(s) covalentemente como parte de un compuesto más grande, tal como un péptido o proteína.

50

Adecuadamente, los aminoácidos a los que se hace referencia en esta sección (y que se consideran ausentes o presentes en bajas cantidades) pueden ser aminoácidos naturales y/o artificiales, aunque son preferentemente aminoácidos naturales. En particular, las composiciones farmacéuticas líquidas están (sustancialmente o completamente) libres de cualquiera de los aminoácidos seleccionados del grupo que incluye: arginina, lisina, y ácido aspártico; o comprenden uno o más de los aminoácidos mencionados anteriormente en una cantidad, concentración, relación molar, o relación en peso como se define más arriba en la presente descripción en relación con "aminoácido(s) distinto(s) a la histidina".

60

Como se ilustra en la sección de Ejemplos, las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención que (sustancialmente o completamente) excluyen aminoácidos distintos a la histidina o ciertos aminoácidos, como se definió anteriormente, se desempeñan particularmente bien en pruebas de estrés, especialmente en relación con la agregación, fragmentación y desplegamiento de proteínas.

65

## Surfactantes bajos/ausentes

5 Adecuadamente la composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes (ya sean catiónicos, aniónicos, anfóteros, o no iónicos) con la excepción opcional de polisorbato 80 (monooleato de sorbitano polioxietileno (20)) o comprende uno o más de dichos surfactantes (que excluyen opcionalmente polisorbato 80) en una concentración (colectiva) de como máximo 1 mM, más adecuadamente como máximo 0,1 mM, más adecuadamente como máximo 0,01 mM, más adecuadamente como máximo 0,001 mM, lo más adecuadamente como máximo 0,0001 mM. La composición farmacéutica líquida puede, en tales circunstancias, comprender opcionalmente polisorbato 80 como se define en la presente descripción. Sin embargo, en modalidades preferidas, la composición farmacéutica líquida está  
10 (sustancialmente o completamente) libre de polisorbato 80 o comprende polisorbato 80 solamente en las cantidades/concentraciones limitadas mencionadas anteriormente, adecuadamente en conjunto con cualquier otro surfactante.

15 Adecuadamente la composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes (ya sean catiónicos, aniónicos, anfóteros, o no iónicos) con la excepción opcional de polisorbato 80 (monooleato de sorbitano polioxietileno (20)) o comprende uno o más de dichos surfactantes (que excluyen opcionalmente polisorbato 80) en una relación molar (colectiva) de surfactante(s) respecto a agente tamponante (o sistema tamponante) de como máximo 1 : 10, más adecuadamente como máximo 1:100, lo más adecuadamente como máximo 1:1 000, más adecuadamente como máximo 1:10 000, adecuadamente como máximo 1:100 000. La composición farmacéutica líquida puede, en tales circunstancias, comprender opcionalmente polisorbato 80 como se define en la presente descripción. Sin embargo, en modalidades preferidas, la composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de polisorbato 80 o comprende polisorbato 80 solamente en las cantidades/concentraciones limitadas mencionadas anteriormente, adecuadamente en conjunto con cualquier otro surfactante.

25 Adecuadamente la composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes (ya sean catiónicos, aniónicos, anfóteros, o no iónicos) con la excepción opcional de polisorbato 80 (monooleato de sorbitano polioxietileno (20)) o comprende uno o más de dichos surfactantes (que excluyen opcionalmente polisorbato 80) en una relación en peso (colectiva) de surfactante(s) respecto a adalimumab de como máximo 1 : 50 (es decir menor que o igual a una parte en peso de surfactante(s) por cada 50 partes en peso de adalimumab), más adecuadamente como máximo 1:500, más adecuadamente como máximo 1:5 000, más adecuadamente como máximo 1:50 000, adecuadamente como máximo 1:500 000. La composición farmacéutica líquida puede, en tales circunstancias, comprender opcionalmente polisorbato 80 como se define en la presente descripción. Sin embargo, en modalidades preferidas, la composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de polisorbato 80 o comprende polisorbato 80 solamente en las cantidades/concentraciones limitadas mencionadas anteriormente, adecuadamente en conjunto con cualquier otro surfactante.  
35

40 Adecuadamente la composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes (ya sean catiónicos, aniónicos, anfóteros, o no iónicos) con la excepción opcional de polisorbato 80 (monooleato de sorbitano polioxietileno (20)) o comprende uno o más de dichos surfactantes (que excluyen opcionalmente polisorbato 80) en una relación molar (colectiva) de surfactante(s) respecto a adalimumab de como máximo 3 : 1, más adecuadamente como máximo 0,3:1, más adecuadamente 0,003:1, más adecuadamente 0,0003:1, adecuadamente 0,00003:1. La composición farmacéutica líquida puede, en tales circunstancias, comprender opcionalmente polisorbato 80 como se define en la presente descripción. Sin embargo, en modalidades preferidas, la composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de polisorbato 80 o comprende polisorbato 80 solamente en las cantidades/concentraciones limitadas mencionadas anteriormente, adecuadamente en conjunto con cualquier otro surfactante.  
45

Adecuadamente, los surfactantes a los que se hace referencia en esta sección (y que se consideran ausentes o presentes en bajas cantidades) pueden ser surfactantes catiónicos, aniónicos, anfóteros, o no iónicos. Adecuadamente, los surfactantes a los que se hace referencia en esta sección (y que se consideran ausentes o presentes en bajas cantidades) incluyen surfactantes catiónicos, aniónicos, y anfóteros, pero pueden excluir opcionalmente surfactantes no iónicos (por ejemplo polisorbatos o Spans) o al menos pueden excluir opcionalmente polisorbato 80. Como tal, la composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes catiónicos, aniónicos, o anfóteros o comprende uno o más de dichos surfactantes en una cantidad, concentración, relación molar, o relación en peso de como máximo la estipulada en cualquiera de los párrafos anteriores de esta subsección en relación con "surfactante(s)" más generalmente.  
55

La composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes no iónicos con la excepción opcional de polisorbato 80 o comprende uno o más de dichos surfactantes en una cantidad, concentración, relación molar, o relación en peso de como máximo la estipulada en cualquiera de los párrafos anteriores de esta subsección en relación con "surfactante(s)" más generalmente.  
60

La composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes de polisorbato con la excepción opcional de polisorbato 80 o comprende uno o más de dichos surfactantes en una cantidad, concentración, relación molar, o relación en peso de como máximo la estipulada en cualquiera de los párrafos anteriores de esta subsección en relación con "surfactante(s)" más generalmente. La composición farmacéutica líquida puede, en tales circunstancias, comprender opcionalmente polisorbato 80 como se define en la presente descripción. Sin embargo, en  
65

modalidades preferidas, la composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de polisorbato 80 o comprende polisorbato 80 solamente en las cantidades/concentraciones limitadas mencionadas anteriormente, adecuadamente en conjunto con cualquier otro surfactante.

5 La composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes de polisorbato 20 (también conocido como Tween 20 - monolaurato de sorbitano polioxietileno (20)) o comprende uno o más de dichos surfactantes en una cantidad, concentración, relación molar, o relación en peso de como máximo la estipulada en cualquiera de los párrafos anteriores de esta subsección en relación con "surfactante(s)" más generalmente.

10 La composición farmacéutica líquida puede estar adecuadamente (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes de polisorbato 80 o comprende dicho(s) surfactante(s) en una cantidad, concentración, relación molar, o relación en peso como se define más arriba en la presente descripción en relación con "surfactante(s)". La composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes de polisorbato 80 o comprende uno o más de dichos surfactantes en una cantidad, concentración, relación molar, o relación en peso de como máximo la estipulada en cualquiera de los párrafos anteriores de esta subsección en relación con "surfactante(s)" más generalmente.

15 Como se ilustra en la sección de Ejemplos, las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención que (sustancialmente o completamente) excluyen surfactantes o ciertos surfactantes, como se definió anteriormente, se desempeñan particularmente bien en pruebas de estrés, especialmente en relación con la agregación, fragmentación y desplegamiento de proteínas.

#### Fosfato bajo/ausente

20 La composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de agentes tamponantes de fosfato (por ejemplo dihidrógeno fosfato sódico, hidrógeno fosfato disódico) o comprende un sistema tamponante de fosfato en una concentración de como máximo 0,1 mM, más adecuadamente como máximo 0,01 mM, lo más adecuadamente como máximo 0,001 mM.

30 Adecuadamente la composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de agentes tamponantes de fosfato (por ejemplo dihidrógeno fosfato sódico, hidrógeno fosfato disódico) o comprende un sistema tamponante de fosfato en una relación molar de sistema tamponante de fosfato respecto a cualquiera de los sistemas tamponantes de no fosfatos presente de como máximo 1 : 150 (es decir menor que o igual a un mol de sistema tamponante de fosfato por cada 150 moles de sistema tamponante de no fosfato presente), más adecuadamente como máximo 1:1 500, lo más adecuadamente como máximo 1:15 000.

35 Adecuadamente la composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de agentes tamponantes de fosfato o comprende un sistema tamponante de fosfato en una relación molar de sistema tamponante de fosfato respecto a adalimumab de como máximo 1 : 3,75 (es decir menor que o igual a un mol de sistema tamponante de fosfato por cada 3,75 moles de adalimumab), más adecuadamente como máximo 1:37,5, lo más adecuadamente como máximo 1:375.

40 Las referencias a "agentes tamponantes de fosfato" en el contexto de su presencia o de cualquier otra manera dentro de las composiciones farmacéuticas líquidas se refieren a cualquiera de las sales de fosfato en cualquier forma o estado de protonación, que incluye fosfato, monohidrógeno fosfato, y dihidrógeno fosfato. Excluye, sin embargo, adecuadamente cualquiera de las porciones o residuos fosfato que pueden incorporarse covalentemente como parte de un compuesto más grande, tal como un péptido o proteína fosforilado o glicosilado.

45 Como se ilustra en la sección de Ejemplos, las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención que (sustancialmente o completamente) excluyen agentes tamponantes de fosfato se desempeñan particularmente bien en pruebas de estrés, especialmente en relación con la agregación, fragmentación y desplegamiento de proteínas.

#### Componentes adicionales opcionales

##### Modificador de la tonicidad

55 La composición farmacéutica líquida de la invención comprende adecuadamente un "modulador de la tonicidad" (o "modificador de la tonicidad") o uno o más modificadores de la tonicidad, como se define adecuadamente en la presente descripción.

60 La inclusión de un modificador de la tonicidad contribuye a (o aumenta) adecuadamente la osmolalidad y osmolaridad generales de la composición. Adecuadamente un modificador de la tonicidad está presente dentro de la composición en una cantidad o concentración suficiente para que la composición sea (sustancialmente) isotónica con los fluidos corporales. Adecuadamente un modificador de la tonicidad está presente dentro de la composición en una cantidad o concentración suficiente para que la composición tenga una osmolaridad u osmolalidad dentro de un intervalo definido en la presente descripción.

65

Puede usarse cualquier modificador de la tonicidad adecuado. Sin embargo, adecuadamente el modificador de la tonicidad se selecciona del grupo que incluye sales metálicas solubles en agua (por ejemplo cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio), azúcares/alcoholes de azúcares modificadores de la tonicidad solubles en agua (por ejemplo glucosa, sacarosa, manitol), y/u otros polioles solubles en agua. Adecuadamente el(los) modificador(es) de la tonicidad no es(son) tampón(ones) (es decir produce(n) poco o ningún efecto tamponante). Como tal, cualquiera de los modificadores de la tonicidad del tipo sales metálicas no son adecuadamente agentes tamponantes.

La composición farmacéutica líquida puede comprender uno o más modificadores de la tonicidad, aunque preferentemente solamente un único "modificador de la tonicidad" como tal está presente (a pesar de cualquier efecto modificador de la tonicidad impartido a la composición por componentes destinados a proporcionar otra función como se define en la presente descripción).

Con la máxima preferencia, el modificador de la tonicidad es o comprende una sal metálica (preferentemente una sal metálica soluble en agua no tamponante). Adecuadamente, dicha sal metálica es o comprende un haluro de metal, adecuadamente un haluro de metal alcalino o alcalinotérreo, adecuadamente un cloruro de metal alcalino.

En una modalidad particular, el modificador de la tonicidad es o comprende cloruro de sodio. En una modalidad particular, el modificador de la tonicidad es cloruro de sodio. El cloruro de sodio es un estabilizante particularmente ventajoso para usar junto con un agente tamponante/sistema tamponante de histidina en formulaciones líquidas de adalimumab.

Adecuadamente, la composición farmacéutica líquida comprende el(los) modificador(es) de la tonicidad (lo más adecuadamente cloruro de sodio) a una concentración de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 mM, más adecuadamente de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 mM, más adecuadamente de aproximadamente 25 a aproximadamente 75 mM. En una modalidad, el(los) modificador(es) de la tonicidad está(n) presente(s) a una concentración de entre 40 y 60 mM, lo más adecuadamente aproximadamente 50 mM. En una modalidad, el cloruro de sodio está presente a una concentración de 50 mM.

Adecuadamente, la composición farmacéutica líquida comprende el(los) modificador(es) de la tonicidad (lo más adecuadamente cloruro de sodio) a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 12 mg/ml, más adecuadamente de aproximadamente 1,2 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, más adecuadamente de aproximadamente 1,5 mg/ml a aproximadamente 4,4 mg/ml. En una modalidad, el(los) modificador(es) de la tonicidad está(n) presente(s) a una concentración de entre 2,7 mg/ml y 3,1 mg/ml, lo más adecuadamente aproximadamente 2,9 mg/ml. En una modalidad particular, el cloruro de sodio está presente a una concentración de aproximadamente 2,9 mg/ml.

Adecuadamente, la composición farmacéutica líquida comprende el(los) modificador(es) de la tonicidad (lo más adecuadamente cloruro de sodio) en una relación molar de modificador de la tonicidad respecto a adalimumab de aproximadamente 30:1 a aproximadamente 580:1, más adecuadamente de aproximadamente 60:1 a aproximadamente 290:1, más adecuadamente de aproximadamente 70:1 a aproximadamente 220:1. En una modalidad, el(los) modificador(es) de la tonicidad está(n) presente(s) a una relación molar de modificador de la tonicidad respecto a adalimumab de aproximadamente 115:1 a aproximadamente 175:1, lo más adecuadamente aproximadamente 145:1. En una modalidad, el cloruro de sodio está presente a una relación molar de cloruro de sodio respecto a adalimumab de aproximadamente 145:1.

Como se ilustra en la sección de Ejemplos, las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención que incluyen un modificador de la tonicidad como se define en la presente descripción se desempeñan particularmente bien en pruebas de estrés, especialmente en relación con la agregación, fragmentación y desplegamiento de proteínas, que pueden ser indicadores importantes de la estabilidad y la viabilidad del producto farmacéutico. Además, las composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden cloruro de sodio, particularmente en un intervalo de cantidades según lo estipulado, se desempeñan particularmente bien.

#### Surfactante

La composición farmacéutica líquida de la invención comprende un surfactante o uno o más surfactantes, como se define adecuadamente en la presente descripción. En particular, la composición farmacéutica líquida comprende 0,05 mg/ml a 2 mg/ml de surfactante seleccionado de Polisorbato 20 y Polisorbato 80.

Puede usarse cualquier surfactante adecuado. Sin embargo, adecuadamente el surfactante es un surfactante no iónico, lo más adecuadamente un surfactante de tipo polisorbato (ésteres de polioxietilenglicol sorbitano alquilo) o Span (ésteres de sorbitano alquilo).

Aunque uno o más surfactantes pueden incluirse dentro de la composición farmacéutica líquida de la invención, más adecuadamente solamente un único surfactante está presente, lo más adecuadamente un único surfactante no iónico (como se define adecuadamente en la presente descripción).

65

- El(Los) surfactante(s) se selecciona(n) adecuadamente de Polisorbato 20 (monolaurato de sorbitano Polioxietileno (20)), Polisorbato 40 (monopalmitato de sorbitano Polioxietileno (20)), Polisorbato 60 (monoestearato de sorbitano Polioxietileno (20)), Polisorbato 80 (monooleato de sorbitano Polioxietileno (20)), monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, triestearato de sorbitano, y/o monooleato de sorbitano.
- 5 En una modalidad particular, el(los) surfactante(s) se selecciona(n) de Polisorbato 20, Polisorbato 40, Polisorbato 60, y/o Polisorbato 80. En una modalidad particular, la composición farmacéutica líquida comprende un único surfactante seleccionado de Polisorbato 20, Polisorbato 40, Polisorbato 60, y Polisorbato 80.
- 10 En una modalidad particular, el surfactante es polisorbato 80 o polisorbato 20. En una modalidad particular, el surfactante es polisorbato 80.
- 15 Adecuadamente, la composición farmacéutica líquida comprende el(los) surfactante(s) (lo más adecuadamente polisorbato 80) a una concentración de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 5 mM (es decir 0,1  $\mu$ M-5 mM), más adecuadamente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 2 mM, más adecuadamente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 mM. En una modalidad, el(los) surfactante(s) está(n) presente(s) a una concentración de entre 0,72 y 0,80 mM, lo más adecuadamente aproximadamente 0,76 mM. En una modalidad, el polisorbato 80 está presente a una concentración de 0,76 mM.
- 20 Adecuadamente, la composición farmacéutica líquida comprende el(los) surfactante(s) (lo más adecuadamente polisorbato 80) a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, más adecuadamente de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, más adecuadamente de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml. En una modalidad, el(los) surfactante(s) está(n) presente(s) a una concentración de entre 0,9 mg/ml y 1,1 mg/ml, lo más adecuadamente aproximadamente 1,0 mg/ml. En una modalidad particular, el polisorbato
- 25 80 está presente a una concentración de aproximadamente 1,0 mg/ml.
- 30 Adecuadamente, la composición farmacéutica líquida comprende el(los) surfactante(s) (lo más adecuadamente polisorbato 80) en una relación molar de surfactante(s) respecto a adalimumab de aproximadamente 1:3 500 a aproximadamente 15:1, más adecuadamente de aproximadamente 1:350 a aproximadamente 6:1, más adecuadamente de aproximadamente 1:35 a aproximadamente 3:1. En una modalidad, el(los) surfactante(s) está(n) presente(s) a una relación molar de surfactante(s) respecto a adalimumab de aproximadamente 2,1:1 a aproximadamente 2,3:1, lo más adecuadamente aproximadamente 2,2:1. En una modalidad, el polisorbato 80 está presente a una relación molar de polisorbato 80 respecto a adalimumab de aproximadamente 2,2:1.
- 35 En modalidades preferidas, sin embargo, la composición farmacéutica líquida está (sustancialmente o completamente) libre de polisorbato 80, y más adecuadamente (sustancialmente o completamente) libre de cualquier surfactante.
- Otros parámetros relacionados con la invención
- 40 Osmolalidad
- Adecuadamente, la osmolalidad de la composición farmacéutica líquida está entre 200 y 400 mOsm/kg, más adecuadamente entre 220 y 390 mOsm/kg, más adecuadamente entre 230 y 350 mOsm/kg, más adecuadamente entre 240 y 340 mOsm/kg, más adecuadamente entre 260 y 320 mOsm/kg, lo más adecuadamente entre 280 y 310 mOsm/kg.
- 45 Adecuadamente las cantidades y concentraciones relativas de los diversos componentes de la composición pueden ajustarse de forma acertada para lograr la osmolalidad deseada, y la nueva combinación particular de componentes permite lograr esto en gran medida sin afectar otros parámetros importantes. Sin embargo, adecuadamente las cantidades y concentraciones relativas de los diversos componentes de la composición pueden seleccionarse a fin de optimizar otros parámetros - la presente descripción, que incluye los ejemplos y protocolos expuestos en la misma, permite al experto
- 50 lograr esta finalidad y lograr uno, algunos, o todos los beneficios de la presente invención.
- Temperatura de desplegamiento de proteínas
- Adecuadamente, la temperatura de desplegamiento de proteínas (adecuadamente como se mide por medio de los protocolos de DSF definidos en la presente descripción) del adalimumab en la composición farmacéutica líquida de la invención es mayor que o igual a 65 °C, más adecuadamente mayor que o igual a 70 °C. La nueva combinación de componentes presentes dentro de la composición de la invención permite al experto lograr temperaturas de desplegamiento altas, lo que puede considerarse conveniente desde una perspectiva de estabilidad térmica.
- 60 Parámetros cuando se somete a estrés térmico
- Adecuadamente la cantidad (o concentración) de agregados (adecuadamente derivados de adalimumab, y adecuadamente como se determina por los protocolos de SE-HPLC como se define en la presente descripción) presentes dentro de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 4 (es decir 4 veces la cantidad con relación a un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se somete a estrés térmico a 40 °C (es decir la composición
- 65

se mantiene a una temperatura de 40 °C) durante un período de 28 días, adecuadamente en no más de un factor de 3, adecuadamente en no más de un factor de 2,5, adecuadamente en no más de un factor de 2,2.

5 Adecuadamente la cantidad (o concentración) de fragmentos (adecuadamente derivados de adalimumab y adecuadamente medidos por medio de los protocolos de Bioanalizador definidos en la presente descripción) presentes dentro de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 4 (es decir 4 veces la cantidad con relación a un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se somete a estrés térmico a 40 °C (es decir la composición se mantiene a una temperatura de 40 °C) durante un período de 28 días, adecuadamente en no más de un factor de 3, adecuadamente en no más de un factor de 2,5, adecuadamente en no más de un factor de 2,2.

10 Adecuadamente la turbidez (adecuadamente como se mide por medio de Nefelometría de acuerdo con los protocolos expuestos en la presente descripción) de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 2 (es decir 2 veces la cantidad con relación a un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se somete a estrés térmico a 40 °C (es decir la composición se mantiene a una temperatura de 40 °C) durante un período de 28 días, adecuadamente en no más de un factor de 1,5, adecuadamente en no más de un factor de 1,2, y adecuadamente la turbidez no aumenta en lo absoluto.

15 Adecuadamente el pH de la composición farmacéutica líquida cambia (ya sea por aumento o disminución, aunque generalmente por una disminución en el pH) en no más de 0,5 unidades de pH cuando la composición se somete a estrés térmico a 40 °C (es decir la composición se mantiene a una temperatura de 40 °C) durante un período de 28 días, adecuadamente en no más de 0,2 unidades de pH, adecuadamente en no más de 0,1 unidades de pH, lo más adecuadamente el pH no cambia en lo absoluto (hasta un lugar decimal).

25 Parámetros cuando se somete a estrés mecánico

Adecuadamente la cantidad (o concentración) de agregados (adecuadamente derivados de adalimumab, y adecuadamente como se determina por los protocolos de SE-HPLC como se define en la presente descripción) presentes dentro de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 2 (es decir 2 veces la cantidad con relación a un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se somete a estrés mecánico (es decir se agita según los protocolos que se explican en la presente descripción) durante un período de 48 horas, adecuadamente en no más de un factor de 1,5, adecuadamente en no más de un factor de 1,2, adecuadamente en no más de un factor de 1,1.

35 Adecuadamente la cantidad (o concentración) de fragmentos (adecuadamente derivados de adalimumab y adecuadamente medidos *por medio de* los protocolos de Bioanalizador definidos en la presente descripción) presentes dentro de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 2 (es decir 2 veces la cantidad con relación a un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se somete a estrés mecánico (es decir se agita según los protocolos que se explican en la presente descripción) durante un período de 48 horas, adecuadamente en no más de un factor de 1,5, adecuadamente en no más de un factor de 1,2, adecuadamente en no más de un factor de 1,1.

40 Adecuadamente la turbidez (adecuadamente como se mide *por medio de* Nefelometría de acuerdo con los protocolos expuestos en la presente descripción) de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 2 (es decir 2 veces la cantidad con relación a un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se somete a estrés mecánico (es decir se agita según los protocolos que se explican en la presente descripción) durante un período de 48 horas, adecuadamente en no más de un factor de 1,5, adecuadamente en no más de un factor de 1,2, adecuadamente en no más de un factor de 1,1, y adecuadamente la turbidez no aumenta en lo absoluto.

45 Adecuadamente el pH de la composición farmacéutica líquida cambia (ya sea por aumento o disminución, aunque generalmente por un aumento en el pH) en no más de 0,5 unidades de pH cuando la composición se somete a estrés mecánico (es decir se agita según los protocolos que se explican en la presente descripción) durante un período de 48 horas, adecuadamente en no más de 0,2 unidades de pH, adecuadamente en no más de 0,1 unidades de pH, lo más adecuadamente el pH no cambia en lo absoluto (hasta un lugar decimal).

Parámetros cuando se somete a estrés lumínico

55 Adecuadamente la cantidad (o concentración) de agregados (adecuadamente derivados de adalimumab, y adecuadamente como se determina por los protocolos de SE-HPLC como se define en la presente descripción) presentes dentro de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 50 (es decir 50 veces la cantidad con relación a un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se somete a estrés lumínico (es decir la composición se expone a la luz de acuerdo con los protocolos descritos en la presente descripción, es decir 7 horas a 765 W/m<sup>2</sup>), adecuadamente en no más de un factor de 45, adecuadamente en no más de un factor de 35, adecuadamente en no más de un factor de 30.

65 Adecuadamente la cantidad (o concentración) de fragmentos (adecuadamente derivados de adalimumab y adecuadamente medidos por medio de los protocolos de Bioanalizador definidos en la presente descripción) presentes dentro de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 4 (es decir 4 veces la cantidad con relación a un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se somete a estrés lumínico (es decir la composición se

expone a la luz de acuerdo con los protocolos descritos en la presente descripción, es decir 7 horas a 765 W/m<sup>2</sup>), adecuadamente en no más de un factor de 3, adecuadamente en no más de un factor de 2,5, adecuadamente en no más de un factor de 2.

5 Adecuadamente la turbidez (adecuadamente como se mide por medio de Nefelometría de acuerdo con los protocolos expuestos en la presente descripción) de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 2 (es decir 2 veces la cantidad con relación a un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se somete a estrés lumínico (es decir la composición se expone a la luz de acuerdo con los protocolos descritos en la presente descripción, es decir 7 horas a 765 W/m<sup>2</sup>), adecuadamente en no más de un factor de 1,5, adecuadamente en no más de un factor de 1,2, y  
10 adecuadamente la turbidez no aumenta en lo absoluto.

Adecuadamente el pH de la composición farmacéutica líquida cambia (ya sea por aumento o disminución, aunque generalmente por un aumento en el pH) en no más de 0,5 unidades de pH cuando la composición se somete a estrés lumínico (es decir la composición se expone a la luz de acuerdo con los protocolos descritos en la presente descripción, es decir 7 horas a 765 W/m<sup>2</sup>), adecuadamente en no más de 0,2 unidades de pH, adecuadamente en no más de 0,1 unidades de pH, lo más adecuadamente el pH no cambia en lo absoluto (hasta un lugar decimal).

Parámetros cuando se somete a ciclos de congelación/descongelación

20 Adecuadamente la cantidad (o concentración) de agregados (adecuadamente derivados de adalimumab, y adecuadamente como se determina por los protocolos de SE-HPLC como se define en la presente descripción) presentes dentro de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 1,5 (es decir 1,5 veces la cantidad con relación a un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se somete a cinco ciclos de congelación/descongelación (es decir la composición se congela y se descongela cinco veces de acuerdo con los protocolos descritos en la presente descripción, es decir -80 °C a 20 °C cinco veces), adecuadamente en no más de un factor de 1,2, adecuadamente en no  
25 más de un factor de 1,1, adecuadamente no hay (sustancialmente) aumento en lo absoluto en la cantidad (o concentración) de agregados.

Adecuadamente la cantidad (o concentración) de partículas subvisibles o precipitados, con un tamaño de partícula menor que o igual a 25 micras, presentes dentro de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 4 (es decir 4 veces la cantidad con relación a un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se somete a cinco ciclos de congelación/descongelación (es decir la composición se congela y se descongela cinco veces de acuerdo con los protocolos descritos en la presente descripción, es decir -80 °C a 20 °C cinco veces), adecuadamente en no más de un factor de 3, adecuadamente en no más de un factor de 2,5, adecuadamente en no más de un factor de 2,2.  
30 Adecuadamente la cantidad (o concentración) de partículas subvisibles o precipitados, con un tamaño de partícula menor que o igual a 10 micras, presentes dentro de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 4 (es decir 4 veces la cantidad con relación a un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se somete a cinco ciclos de congelación/descongelación (es decir la composición se congela y se descongela cinco veces de acuerdo con los protocolos descritos en la presente descripción, es decir -80 °C a 20 °C cinco veces), adecuadamente en no más de un  
35 factor de 3, adecuadamente en no más de un factor de 2,5, adecuadamente en no más de un factor de 2,2.

Adecuadamente la cantidad (o concentración) de partículas subvisibles o precipitados, con un tamaño de partícula menor que o igual a 25 micras, presentes dentro de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 4 (es decir 4 veces la cantidad con relación a un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se somete a 5 ciclos de congelación/descongelación, adecuadamente en no más de un factor de 3, adecuadamente en no más de un factor de 2,5, adecuadamente en no más de un factor de 2,2. Adecuadamente la cantidad (o concentración) de partículas subvisibles o precipitados, con un tamaño de partícula menor que o igual a 10 micras, presentes dentro de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 4 (es decir 4 veces la cantidad con relación a un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se somete a 5 ciclos de congelación/descongelación, adecuadamente en no más de un  
40 factor de 3, adecuadamente en no más de un factor de 2,5, adecuadamente en no más de un factor de 2,2.

Métodos para estabilizar el anticuerpo

En vista de los puntos mencionados anteriormente en esta subsección, y los datos presentados en los ejemplos, la presente invención también proporciona un método para estabilizar composiciones líquidas de adalimumab (químicamente y/o físicamente opcionalmente en relación con cualquiera de uno o más de los parámetros/propiedades mencionados anteriormente), que comprende mezclar adalimumab con cualquiera de los componentes relevantes requeridos para formar una composición farmacéutica líquida como se define en la presente descripción. Modalidades diferentes requerirán adecuadamente combinaciones diferentes de componentes a mezclar, potencialmente en cantidades diferentes, y el experto puede deducir fácilmente tales combinaciones y cantidades en referencia a la descripción anterior relacionada con la composición farmacéutica líquida. Tales combinaciones diferentes de componentes pueden estabilizar las composiciones líquidas de adalimumab en diferentes sentidos. Por ejemplo, la mezcla de adalimumab con los componentes mencionados anteriormente para formar una composición farmacéutica líquida como se define en la presente descripción puede estabilizar el adalimumab mediante:

- 65 i) Aumento de la temperatura de desplegamiento de proteínas del adalimumab;  
ii) Inhibición de la formación de agregados;

- iii) Inhibición de la formación de fragmentos;
- iv) Inhibición de la formación de partículas subvisibles (ya sean  $\leq 25$  micras o  $\leq 10$  micras);
- v) Inhibición de la turbidificación;
- vi) Inhibición de los cambios de pH;
- vii) Inhibición de la fotooxidación; y/o
- viii) Reducción de la inestabilidad tras ciclos de congelación/descongelación.

Como tal, la presente invención proporciona un método para lograr uno, algunos, o todos los beneficios siguientes:

- i) Aumento de las temperaturas de desplegamiento de proteínas para el adalimumab;
- ii) Inhibición de la formación de agregados;
- iii) Inhibición de la formación de fragmentos;
- iv) Inhibición de la formación de partículas subvisibles (ya sean  $\leq 25$  micras o  $\leq 10$  micras);
- v) Inhibición de la turbidificación;
- vi) Inhibición de los cambios de pH;
- vii) Inhibición de la fotooxidación; y/o
- viii) Reducción de la inestabilidad tras ciclos de congelación/descongelación;

el método comprende fabricar una composición farmacéutica líquida de adalimumab como se define en la presente descripción.

Adecuadamente, las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención tienen una vida en estante de al menos 6 meses, adecuadamente al menos 12 meses, adecuadamente al menos 18 meses, más adecuadamente al menos 24 meses. Adecuadamente, las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención tienen una vida en estante de al menos 6 meses, adecuadamente al menos 12 meses, adecuadamente al menos 18 meses, más adecuadamente al menos 24 meses, a una temperatura de 2-8 °C.

El experto tiene la posibilidad de optimizar las propiedades de estabilidad fundamentales

La nueva combinación de componentes descrita para usar en composiciones farmacéuticas líquidas de la invención permite al experto producir (y realizar el ajuste fino y acertado de) composiciones que exhiben propiedades comparables o mejoradas con relación a composiciones del estado de la técnica. En particular, la presente descripción ahora proporciona al experto todas las herramientas necesarias para optimizar la estabilidad de la formulación, y en particular optimizar uno o más de: inhibición de la agregación, fragmentación, desplegamiento de proteínas, precipitación, variación del pH, y oxidación (especialmente fotooxidación). Además, se proporciona orientación al experto de cómo lograr tales optimizaciones (a través de la variación acertada de las composiciones) y cómo, en el proceso, minimizar cualquier efecto secundario perjudicial. La presente descripción permite al experto trabajar en todo el alcance de la invención para producir una variedad de composiciones específicas que exhiben propiedades comparables o mejoradas con relación a composiciones del estado de la técnica, y esto puede lograrse con el uso de menos componentes.

Modalidades particulares

En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende:

- adalimumab;
- un agente tamponante de histidina (por ejemplo histidina) (o sistema tamponante de histidina);
- un azúcar estabilizante (por ejemplo trehalosa); y
- un surfactante (por ejemplo polisorbato 80).

En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende:

- adalimumab;
- un agente tamponante de histidina (por ejemplo histidina) (o sistema tamponante de histidina);
- un azúcar estabilizante (por ejemplo trehalosa);
- un modificador de la tonicidad (por ejemplo cloruro de sodio); y
- opcionalmente un surfactante (por ejemplo polisorbato 80).

En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, agente tamponante (o sistema tamponante) de histidina, y un azúcar estabilizante en una relación molar de 1 : 14-40 : 288-865 respectivamente. En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, agente tamponante (o sistema tamponante) de histidina, azúcar estabilizante, y un modificador de la tonicidad en una relación molar de 1 : 14-40 : 288-865 : 28-576 respectivamente.

En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, agente tamponante (o sistema tamponante) de histidina, y un azúcar estabilizante en una relación molar de 1 : 14-40 : 548-605 respectivamente. En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, agente tamponante (o sistema tamponante) de histidina, azúcar estabilizante, y un modificador de la tonicidad en una relación molar de 1 : 14-40 : 548-605 : 115-173 respectivamente.

5 En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, histidina (o sistema tamponante de histidina), y trehalosa en una relación molar de 1 : 5,7-145 : 288-865 respectivamente. En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, histidina (o sistema tamponante de histidina), trehalosa, y cloruro de sodio en una relación molar de 1 : 5,7-145 : 288-865 : 28-576 respectivamente.

10 En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, histidina (o sistema tamponante de histidina), y trehalosa en una relación molar de 1 : 14-40 : 548-605 respectivamente. En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, histidina (o sistema tamponante de histidina), trehalosa, y cloruro de sodio en una relación molar de 1 : 14-40 : 548-605 : 115-173 respectivamente.

15 En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, histidina (o sistema tamponante de histidina), y trehalosa en una relación molar de 1 : 28.8 576 respectivamente. En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, histidina (o sistema tamponante de histidina), trehalosa, y cloruro de sodio en una relación molar de 1 : 28.8 576 144 respectivamente.

20 En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, histidina (o especies tamponantes de histidina), y trehalosa en una relación en peso de 25-75 : 0,31-7,8 : 15-140 respectivamente. En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, histidina (o especies tamponantes de histidina), trehalosa, y cloruro de sodio en una relación en peso de 25-75 : 0,31-7,8 : 15-140 : 0,5-12 respectivamente.

25 En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, histidina (o especies tamponantes de histidina), y trehalosa en una relación en peso de 45-55 : 0,77-2,2 : 65-72 respectivamente. En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, histidina (o especies tamponantes de histidina), trehalosa, y cloruro de sodio en una relación en peso de 45-55 : 0,77-2,2 : 65-72 : 2,7-3,1 respectivamente.

30 En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, histidina (o especies tamponantes de histidina), y trehalosa en una relación en peso de 50 : 1.55 68 respectivamente. En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, histidina (o especies tamponantes de histidina), trehalosa, y cloruro de sodio en una relación en peso de 50 : 1.55 68. 2,9 respectivamente.

35 Cualquiera de las modalidades mencionadas anteriormente relacionadas con las relaciones molares y/o en peso de varios componentes pueden definirse adicionalmente en referencia a la ausencia (sustancial o completa) o bajos niveles de componente(s) tal(es) como arginina, aminoácidos distintos a la histidina, surfactantes (opcionalmente con la excepción de polisorbato 80), y/o agentes/sistemas tamponantes de fosfato, como se define en otra parte en la presente descripción.

40 Se apreciará que el agente tamponante (por ejemplo histidina) o sistema tamponante (por ejemplo histidina/imidazolio-histidina) de cualquiera de las modalidades mencionadas anteriormente puede incorporarse directamente en las composiciones o puede producirse *in situ*, por ejemplo, *por medio de* una reacción ácido base, adecuadamente mediante la reacción de un ácido conjugado del agente tamponante (por ejemplo la forma imidazolio de la histidina, ya sea una sal preformada tal como clorhidrato de histidina o la forma imidazolio generada tras la disolución de la histidina libre) con una base (por ejemplo hidróxido de sodio). Independientemente del método usado para proporcionar o producir el agente tamponante o sistema tamponante, adecuadamente la composición resultante comprende en última instancia un balance adecuado del agente tamponante y cualquier ácido/base conjugada para proporcionar el pH deseado. El experto será capaz fácilmente de calcular o determinar experimentalmente, sin esfuerzo excesivo, el balance adecuado de agente tamponante y ácido/base conjugada, y/o la cantidad de base que es necesario añadir a un ácido conjugado para producir la cantidad adecuada de agente tamponante y proporcionar el pH deseado.

50 En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende:

- adalimumab;
- un agente tamponante de histidina (por ejemplo histidina) (o sistema tamponante de histidina);
- un azúcar estabilizante (por ejemplo trehalosa);
- un modificador de la tonicidad (por ejemplo cloruro de sodio);
- opcionalmente un surfactante (por ejemplo polisorbato 80); y
- 55 • agua para inyección
- en donde la composición:
  - está (sustancialmente o completamente) libre de arginina (adecuadamente L-arginina); comprende arginina en una concentración de como máximo 0,1 mM;
  - está (sustancialmente o completamente) libre de aminoácidos distintos a la histidina o comprende uno o más aminoácidos distintos a la histidina en una concentración (colectiva) de como máximo 0,1 mM;
  - 60 ◦ está (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes con la excepción opcional de polisorbato 80 o comprende uno o más de dichos surfactantes (que excluyen opcionalmente polisorbato 80) en una concentración (colectiva) de como máximo 1 mM; y/o

- está (sustancialmente o completamente) libre de agentes tamponantes de fosfato (por ejemplo dihidrógeno fosfato sódico, hidrógeno fosfato disódico) o comprende un sistema tamponante de fosfato en una concentración de como máximo 0,1 mM.
- 5 En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende:
- adalimumab (adecuadamente en una concentración como se define en la presente descripción);
  - agente tamponante de histidina (por ejemplo histidina) (o sistema tamponante de histidina) de 5 a 14 mM;
  - un azúcar estabilizante (por ejemplo trehalosa) de 100 a aproximadamente 300 mM;
  - un modificador de la tonicidad (por ejemplo cloruro de sodio) de 10 a aproximadamente 200 mM; y
- 10
- agua para inyección
  - en donde la composición:
    - tiene un pH entre 6,3 y 6,7 (por ejemplo pH 6,4)
- 15
- está (sustancialmente o completamente) libre de arginina; comprende arginina en una concentración de como máximo 0,1 mM;
  - está (sustancialmente o completamente) libre de aminoácidos distintos a la histidina o comprende uno o más aminoácidos distintos a la histidina en una concentración (colectiva) de como máximo 0,1 mM;
  - está (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes con la excepción opcional de polisorbato 80 o comprende uno o más de dichos surfactantes (que excluyen opcionalmente polisorbato 80) en una concentración (colectiva) de como máximo 1 mM; y/o
- 20
- está (sustancialmente o completamente) libre de agentes tamponantes de fosfato (por ejemplo dihidrógeno fosfato sódico, hidrógeno fosfato disódico) o comprende un sistema tamponante de fosfato en una concentración de como máximo 0,1 mM.
- En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende:
- 25
- 25 a aproximadamente 75 mg/ml de adalimumab;
  - histidina (o sistema tamponante de histidina) de 2 a aproximadamente 50 mM;
  - trehalosa de 100 a aproximadamente 300 mM;
  - cloruro de sodio de 10 a aproximadamente 200 mM; y
  - agua para inyección
- 30
- en donde la composición:
    - tiene un pH entre 6,3 y 6,5;
    - está (sustancialmente o completamente) libre de arginina (adecuadamente L-arginina) o comprende arginina en una concentración de como máximo 0,1 mM;
- 35
- está (sustancialmente o completamente) libre de aminoácidos distintos a la histidina o comprende uno o más aminoácidos distintos a la histidina en una concentración (colectiva) de como máximo 0,1 mM;
  - está (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes o comprende uno o más surfactantes en una concentración (colectiva) de como máximo 1 mM; y/o
  - está (sustancialmente o completamente) libre de agentes tamponantes de fosfato (por ejemplo dihidrógeno fosfato sódico, hidrógeno fosfato disódico) o comprende un sistema tamponante de fosfato en una concentración de como máximo
- 40
- 0,1 mM.
- En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende:
- 45
- 45 a aproximadamente 55 mg/ml de adalimumab;
  - histidina (o sistema tamponante de histidina) de 5 a 14 mM;
  - trehalosa de 190 a 210 mM;
  - cloruro de sodio de 40 a 60 mM; y
  - agua para inyección
  - en donde la composición:
    - tiene un pH entre 6,3 y 6,5;
- 50
- está (sustancialmente o completamente) libre de arginina (adecuadamente L-arginina) o comprende arginina en una concentración de como máximo 0,001 mM;
  - está (sustancialmente o completamente) libre de aminoácidos distintos a la histidina o comprende uno o más aminoácidos distintos a la histidina en una concentración (colectiva) de como máximo 0,001 mM.
  - está (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes o comprende uno o más surfactantes en una concentración (colectiva) de como máximo 0,0001 mM; y/o
- 55
- está (sustancialmente o completamente) libre de agentes tamponantes de fosfato (por ejemplo dihidrógeno fosfato sódico, hidrógeno fosfato disódico) o comprende un sistema tamponante de fosfato en una concentración de como máximo 0,001 mM.
- 60
- En una modalidad, la composición farmacéutica líquida comprende:
- 50 mg/ml de adalimumab;
  - histidina (o sistema tamponante de histidina) 10 mM;

- trehalosa 200 mM;
  - cloruro de sodio 50 mM;
  - 1,0 mg/ml de polisorbato 80; y
  - agua para inyección
- 5
- en donde la composición:
    - tiene un pH de 6,4;
    - está libre de arginina;
    - está libre de aminoácidos distintos a la histidina;
    - está libre de surfactantes; y
- 10
- está libre de agentes tamponantes/sistemas tamponantes de fosfato.

Preferentemente, la composición farmacéutica líquida consiste esencialmente en:

- 25 a aproximadamente 75 mg/ml de adalimumab;
- histidina (o sistema tamponante de histidina) de 2 a aproximadamente 50 mM;
- 15
- trehalosa de 100 a aproximadamente 300 mM;
- cloruro de sodio de 10 a aproximadamente 200 mM; y
- agua para inyección
- en donde la composición tiene un pH entre 6,3 y 6,5.

20

Preferentemente, la composición farmacéutica líquida consiste esencialmente en:

- 40 a aproximadamente 60 mg/ml de adalimumab;
- histidina (o sistema tamponante de histidina) de 5 a aproximadamente 15 mM;
- trehalosa de 175 a aproximadamente 225 mM;
- cloruro de sodio de 25 a aproximadamente 75 mM; y
- 25
- agua para inyección
- en donde la composición tiene un pH entre 6,3 y 6,5.

Preferentemente, la composición farmacéutica líquida consiste esencialmente en:

- 50 mg/ml de adalimumab;
- 30
- histidina (o sistema tamponante de histidina) 10 mM;
- trehalosa 200 mM;
- cloruro de sodio 50 mM; y
- agua para inyección
- en donde la composición tiene un pH de 6,4.

35

Adecuadamente, la composición farmacéutica líquida puede ser como se expone en cualquiera de las modalidades anteriores, excepto que la ausencia o bajos niveles de componente(s) tal(es) como arginina, aminoácidos, surfactantes (opcionalmente con la excepción de polisorbato 80), y agentes/sistemas tamponantes de fosfato, en lugar de definirse en referencia a la(s) concentración(ones) (es decir molaridad) puede definirse en su lugar en referencia a las relaciones molares correspondientes del componente respecto al agente tamponante/sistema tamponante; las relaciones en peso correspondientes del componente respecto a adalimumab; o las relaciones molares correspondientes del componente respecto a adalimumab. El experto deducirá fácilmente para cada componente, a partir de la sección relevante de esta descripción relacionada con ese componente específico, cuáles relaciones molares y en peso corresponden a cuáles concentraciones, dado que en la presente descripción las relaciones molares y en peso relevantes se enumeran de modo que correspondan respectivamente a las concentraciones dadas. Por ejemplo, en el caso de la arginina, las concentraciones opcionales de "como máximo 0,1 mM, más adecuadamente como máximo 0,01 mM, lo más adecuadamente como máximo 0,001 mM" respectivamente corresponden con una relación molar de arginina respecto a agente tamponante de "como máximo 1 : 150...más adecuadamente como máximo 1:1 500, lo más adecuadamente como máximo 1:15 000"; con "una relación en peso de arginina respecto a adalimumab de como máximo 1 : 3 000...más adecuadamente como máximo 1:30 000, lo más adecuadamente como máximo 1:300 000"; y con una relación molar de arginina respecto a adalimumab de como máximo 1 : 3,75...más adecuadamente como máximo 1:37,5, lo más adecuadamente como máximo 1:375". Las mismas correspondencias se aplican para aminoácidos, surfactantes, y agentes/sistemas tamponantes de fosfato.

55

Método para fabricar una composición farmacéutica líquida

La presente descripción también describe un método para fabricar una composición farmacéutica líquida, como se define adecuadamente en la presente descripción. El método comprende adecuadamente mezclar entre sí, en cualquier orden particular que se considere adecuado, cualquiera de los componentes relevantes requeridos para formar una composición farmacéutica líquida como se define en la presente descripción. El experto puede referirse a los Ejemplos o a técnicas bien conocidas en la técnica para formar composiciones farmacéuticas líquidas (especialmente aquellas para inyección *por medio de* jeringa). Modalidades diferentes requerirán adecuadamente combinaciones diferentes de componentes a

mezclar, potencialmente en cantidades diferentes. El experto puede deducir fácilmente tales combinaciones y cantidades en referencia a la descripción anterior relacionada con la composición farmacéutica líquida.

5 Adecuadamente el método implica mezclar entre sí los componentes relevantes adecuadamente, en un diluyente (por ejemplo agua), adecuadamente de modo que todos los componentes se disuelvan (sustancialmente o completamente) en el diluyente.

10 El método puede implicar primero preparar una premezcla (o solución previa) de algunos o todos los componentes (opcionalmente con parte o la totalidad del diluyente) que excluyen el adalimumab, y después el adalimumab en sí puede mezclarse (opcionalmente con o disolverse previamente en parte del diluyente) con la premezcla (o solución previa) para proporcionar la composición farmacéutica líquida, o una composición a la que se añaden después los componentes finales para proporcionar la composición farmacéutica líquida final. Lo más adecuadamente, la premezcla contiene todos los componentes excepto el adalimumab y opcionalmente también parte del diluyente (que puede usarse para disolver previamente el adalimumab), adecuadamente de modo que el adalimumab se añade a una mezcla que ofrece la estabilización óptima del adalimumab. Adecuadamente la premezcla mencionada anteriormente se prepara con el pH deseado para la formulación farmacéutica líquida final.

20 Adecuadamente, el método implica formar un sistema tamponante, adecuadamente un sistema tamponante que comprende un agente tamponante como se define en la presente descripción. El sistema tamponante se forma adecuadamente en una premezcla antes de la adición de adalimumab, aunque el sistema tamponante puede formarse opcionalmente con adalimumab presente. El sistema tamponante puede formarse simplemente a través de la mezcla del agente tamponante (suministrado en forma ya preparada) con su ácido/base conjugada (adecuadamente en cantidades relativas adecuadas para proporcionar el pH deseado - esto puede determinarse por el experto ya sea teóricamente o experimentalmente). En el caso de un sistema tamponante de histidina, esto significa mezclar la histidina con una forma imidazolio de la histidina (por ejemplo clorhidrato de histidina). Alternativamente, el sistema tamponante puede formarse a través de la adición de un ácido fuerte (por ejemplo HCl) al agente tamponante (por ejemplo histidina) para formar *in situ* el ácido/base conjugada (por ejemplo forma imidazolio de la histidina) al agente tamponante (una vez más adecuadamente en cantidades relativas adecuadas para proporcionar el pH deseado). Alternativamente, el sistema tamponante puede formarse a través de la adición de una base fuerte (por ejemplo hidróxido de sodio) al ácido/base conjugada del agente tamponante (o al agente tamponante en sí, donde forma dicho ácido/base conjugada en un equilibrio dinámico, tal como tras la disolución) para formar *in situ* el agente tamponante (una vez más adecuadamente en cantidades relativas adecuadas para proporcionar el pH deseado). El pH de la premezcla de la composición farmacéutica líquida final puede ajustarse de forma acertada mediante la adición de la cantidad requerida de base fuerte o ácido fuerte, o incluso una cantidad de agente tamponante o ácido/base conjugada.

35 En ciertas modalidades, el agente tamponante y/o sistema tamponante se forma previamente como una mezcla separada, y el sistema tamponante se transfiere a un precursor de la composición farmacéutica líquida (que comprende algunos o todos los componentes excepto el agente tamponante y/o sistema tamponante, que comprende adecuadamente adalimumab y potencialmente solo adalimumab) *por medio de* intercambio de tampón (por ejemplo con el uso de diafiltración hasta alcanzar las concentraciones o la osmolalidad relevantes). Después de esto pueden añadirse excipientes adicionales de ser necesario para producir la composición farmacéutica líquida final. El pH puede ajustarse cuando o antes de que todos los componentes estén presentes.

40 Cualquiera, algunos, o todos los componentes pueden disolverse previamente o mezclarse previamente con un diluyente antes de mezclarlos con otros componentes.

50 La composición farmacéutica líquida final puede filtrarse, adecuadamente para eliminar el material particulado. Adecuadamente la filtración es a través de filtros de o por debajo de 1  $\mu\text{m}$ , adecuadamente de 0,22  $\mu\text{m}$ . Adecuadamente, la filtración es a través de filtros de PES o filtros de PVDF, adecuadamente con filtros de PES de 0,22  $\mu\text{m}$ .

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica líquida que puede obtenerse, se obtiene, o se obtiene directamente por el método de fabricación descrito en la presente descripción.

55 Dispositivo de suministro de fármaco

La presente invención proporciona un dispositivo de suministro de fármaco que comprende una composición farmacéutica líquida como se define en la presente descripción. Adecuadamente el dispositivo de suministro de fármaco comprende una cámara dentro de la cual reside la composición farmacéutica. Adecuadamente el dispositivo de suministro de fármaco es estéril.

60 El dispositivo de suministro de fármaco puede ser un frasco, una ampolla, una jeringa, una pluma de inyección (por ejemplo que incorpora esencialmente una jeringa), o una bolsa intravenosa. Lo más adecuadamente el dispositivo de suministro de fármaco es una jeringa, adecuadamente una pluma de inyección. Adecuadamente la jeringa es una jeringa de vidrio. Adecuadamente la jeringa comprende una aguja, adecuadamente una aguja 29G 1/2".

65

La presente invención proporciona un método para fabricar un dispositivo de suministro de fármaco, como se define adecuadamente en la presente descripción, el método comprende incorporar una composición farmacéutica líquida como se define en la presente descripción dentro de un dispositivo de suministro de fármaco. La fabricación implica típicamente cargar la composición farmacéutica líquida como se define en la presente descripción en una jeringa, adecuadamente *por medio de* una aguja fijada a la misma. Después de esto la aguja puede retirarse, reemplazarse, o mantenerse.

De acuerdo con un oncenno aspecto de la presente invención se proporciona un dispositivo de suministro de fármaco que puede obtenerse, se obtiene, o se obtiene directamente por un método de fabricación definido en la presente descripción.

## 10 Empaque

La presente descripción también describe un empaque que comprende una composición farmacéutica líquida como se define en la presente descripción. Adecuadamente el empaque comprende un dispositivo de suministro de fármaco como se define en la presente descripción, adecuadamente una pluralidad de dispositivos de suministro de fármaco. El empaque puede comprender adecuadamente cualquier recipiente para contener uno o más dispositivos de suministro de fármaco.

La presente invención proporciona un método para fabricar un empaque, el método comprende incorporar una composición farmacéutica líquida como se define en la presente descripción dentro de un empaque. Adecuadamente esto se logra mediante la incorporación de dicha composición farmacéutica líquida dentro de uno o más dispositivos de suministro de fármaco, y después de esto la incorporación del uno o más dispositivos de suministro de fármaco prellenados en un recipiente presente dentro del empaque.

La presente invención proporciona un empaque que puede obtenerse, se obtiene, o se obtiene directamente por un método de fabricación definido en la presente descripción.

## 25 Kit de partes

La presente descripción también describe un kit de partes que comprende un dispositivo de suministro de fármaco (sin la composición farmacéutica líquida incorporada en este), una composición farmacéutica líquida como se define en la presente descripción (contenida opcionalmente en un empaque o recipiente separado), y opcionalmente un conjunto de instrucciones con indicaciones respecto a la administración (por ejemplo subcutánea) de la composición farmacéutica líquida. Después el usuario puede llenar el dispositivo de suministro de fármaco con la composición farmacéutica líquida (que puede proporcionarse en un frasco o ampolla o similar) antes de la administración.

## 35 Usos de la composición farmacéutica líquida y métodos de tratamiento

La presente descripción también describe un método para tratar una enfermedad o trastorno médico; una composición farmacéutica líquida para usar en la terapia; un uso de una composición farmacéutica líquida en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno; un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria relacionada con el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ); una composición farmacéutica líquida para usar en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria relacionada con el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ); un uso de una composición farmacéutica líquida en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria relacionada con el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ); un método para tratar artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis crónica moderada a grave y/o artritis idiopática juvenil; una composición farmacéutica líquida para usar en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis crónica moderada a grave y/o artritis idiopática juvenil; y un uso de una composición farmacéutica líquida en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis crónica moderada a grave y/o artritis idiopática juvenil; como se define en la presente descripción.

Las composiciones farmacéuticas líquidas definidas en la presente descripción pueden usarse para tratar cualquiera de una o más de las enfermedades o trastornos médicos mencionados anteriormente. En una modalidad particular, las composiciones farmacéuticas líquidas se usan para tratar artritis reumatoide, adecuadamente enfermedad de Crohn y psoriasis.

Las composiciones farmacéuticas líquidas se administran adecuadamente por vía parenteral, adecuadamente *por medio de* inyección subcutánea.

## 60 EJEMPLOS

### Materiales y equipo

Los siguientes materiales se usaron en la preparación de las formulaciones descritas en los Ejemplos que siguen:

## ES 2 683 194 T3

<b>Ingrediente</b>
DS adalimumab
Monoclorhidrato de arginina
Ácido aspártico
Ácido cítrico monohidrato
Fosfato de sodio dibásico dihidratado
Histidina
Clorhidrato de lisina
Manitol
Fosfato de sodio monobásico dihidratado
Poloxámero 188
Polisorbato 80
Cloruro de sodio
Citrato de sodio
Solución de hidróxido de sodio al 30 %
Trehalosa Dihidratada
WFI

Los siguientes equipos y materiales desechables se usaron en los Ejemplos y los Experimentos de Tamizaje que siguen.

<b>Marcador</b>	<b>código</b>	<b>suministrador</b>
Tubos Eppendorf (0,5 ml, 1,5 ml, 2,0 ml)	NA:	Eppendorf
Falcon	tubos de polipropileno 352096 (15 ml), 352070 (50 ml)	(Becton Dickinson).
unidad de filtración de membrana de PES (0,22 µm)	membrana de PES MillexGP Express REF SLGP033RS	Millipore
frascos de PETG	3420-1000, 3420-0500, 2019-0250, 3420-0125, 3420-0060, 2019-0030	Nalgene

5 El siguiente empaque se usó en los Ejemplos y los Experimentos de tamizaje que siguen.

<b>Marcador</b>	<b>código</b>	<b>suministrador</b>
frasco de vidrio DIN2R Tipo I	0212060.6112 11200000A	Nuova Ompi
tapón de 1 ml	S2-F451 RSV; D 21-7S RB2-40	Daikyo Seiko, LTD
tapa de fácil apertura de 13 mm	12000350	MS-A

Los siguientes equipos se usaron en los Ejemplos y los Experimentos de Tamizaje que siguen.

<b>Marcador</b>	<b>Mod.</b>	<b>Fabricante</b>
Balanzas analíticas	AX205, PG2002-S	Mettler Toledo
Instrumento xenón de laboratorio	Suntest CPS+	Atlas
Pipetas calibradas	P20, P100, P200, P1000	Gilson
HPLC:	Alliance	Waters
Analizador iCE280	Fast IEF	Convergent Bioscience
Osmómetro	Osmomat 030/D	Gonotec

<b>Marcador</b>	<b>Mod.</b>	<b>Fabricante</b>
PCR	7500 Fast Real-Time	AB Applied Biosystem
pH metros	Seven Multi	Mettler Toledo
Refrigeradores	+2-8 °C	Angelantoni
Software Design Expert	ver. 7.1.5	Stat-Ease, Inc.
Gabinetes termostáticos	+25 °C, +40 °C	Angelantoni
Turbidímetro	2100AN IS	Hach Lange
Espectrofotómetro UV	Lambda 35	Perkin Elmer

#### Técnicas y Protocolos analíticos

5 Los siguientes métodos de protocolos analíticos se emplearon, en los Ejemplos y los Experimentos de Tamizaje que siguen, por los motivos que se indican en la tabla más abajo:

<b>Método núm.</b>	<b>Método Analítico</b>	<b>Alcance de la prueba</b>
1	Bioanalizador	Pureza:
2	DSF	Temperatura de desplegamiento
3	iCE280	Perfil de isoformas
4	OD	Contenido de proteínas
5	SE-HPLC	Determinación de agregados
6	Nefelometría	Turbidez
7	Osmolalidad	Osmolalidad de la solución
8	pH	Determinación del pH
9	Partículas subvisibles	Recuento de partículas

10 Los protocolos individuales para cada uno de los métodos analíticos anteriores se describen a su vez más abajo, y las referencias en los Ejemplos y los Experimentos de Tamizaje a cualquiera de tales métodos analíticos usan estos protocolos.

#### # 1: Pureza - Bioanalizador

15 Se usó un Bioanalizador 2100. Los protocolos pueden encontrarse en el manual de instrucciones relevante. Sin embargo, los protocolos se han refinado adicionalmente de la siguiente manera.

#### Soluciones:

20 Mezcla de gel y colorante (Solución de tinción):

Añada 25 µl del colorante 230plus concentrado a un tubo de matriz de gel 230plus para proteínas. Agite bien por vórtice, y centrifugue el tubo durante 15 segundos. Transfiera a un filtro de centrifugación y centrifugue a 2 500 rpm durante al menos 20 min. La solución está lista para usar. Almacene la solución a +5±3 °C durante no más de 4 semanas.

25 Solución de destinción:

Transfiera con pipeta 650 µl de matriz de gel a un filtro de centrifugación. Centrifugue a 2 500 rpm durante al menos 25 min. Almacene la solución a +5±3 °C durante no más de 4 semanas.

30 Tampón de muestra:

Se recomienda dividir los 200 µl de tampón de muestra en alícuotas de 25 µl y descongelar una alícuota para cada chip. Almacene la solución de reserva de tampón de muestra y las alícuotas a -20 °C, durante no más que la fecha de vencimiento proporcionada por el suministrador.

35

Solución de reserva de maleimida:

## ES 2 683 194 T3

Disuelva 23,4 mg de maleimida en 1 ml de agua MilliQ (0,24 M). Agite bien la solución por vórtice. Posteriormente diluya la solución 1:4 con agua MilliQ. (por ejemplo 50 µl de Sol. de reserva + 150 µl de MilliQ). La concentración final de la solución de maleimida diluida es 60 mM. (Dado que aún no se dispone de datos sobre la estabilidad de esta solución, la misma debe prepararse fresca antes de comenzar cada sesión analítica).

5

Solución de OTf:

Para el análisis de muestras de adalimumab la solución reductora debe prepararse con DTT 1 M, por lo tanto disuelva 154,0 mg de DTT en 1 ml de agua MilliQ.

10

Solución no reductora:

Añada 1 µl de agua MilliQ a una alícuota de tampón de muestra (25 µl) y agite por vórtice durante 5 segundos. Use la solución no reductora en el día de su preparación.

15

Solución reductora:

Añada 1 µl, de la solución de DTf correspondiente a una alícuota de tampón de muestra (25 µl) y agite por vórtice durante 5 segundos. Use la solución reductora en el día de su preparación.

20

Preparación de la muestra:

- Las muestras se analizan a la concentración en el intervalo entre 2,4 - 3 mg/ml.
- Si es necesario las muestras pueden diluirse hasta la concentración objetivo con el uso de agua MilliQ.

25

Las muestras se preparan de acuerdo con la Guía del Kit de reactivo con el uso de los tampones de muestra reductor y no reductor de acuerdo con la instrucción en la Guía del Kit de reactivo y también mencionada anteriormente. Se recomienda mucho usar, a diferencia de la guía, mayores volúmenes para lograr resultados reproducibles y exactos. Un ejemplo de cómo preparar el patrón de peso y las muestras se informa más abajo:

30

Solución de preparación de la muestra en condiciones reductoras y no reductoras.

Reactivo	Volumen µl	Volumen total µl
Muestra (diluida a 3 mg/ml)	3 µl	6 µl
Tampón de muestra (reductor o no reductor)	2 µl	
Solución de maleimida	1 µl	
Las muestras deben mezclarse bien (por medio de agitación por vórtice) y centrifugarse. Todas las muestras y el patrón de peso se calientan 5 minutos a 70 °C		
Agua MilliQ	84 µl	80 µl
Agite bien por vórtice y centrifugue. Aplique 6 µl de todas las muestras y el patrón de peso		

35

Nota 1: Para los IPC cuya concentración está entre 2,4 mg/ml y 3,0 mg/ml, la preparación de la muestra sigue la tabla anterior pero el volumen de agua MilliQ añadido después del calentamiento de la muestra se calcula para alcanzar una concentración final de proteínas de 0,1 mg/ml.

Un ejemplo de preparación de la muestra para una muestra que tiene una concentración entre 2,4 y 3,0 mg/ml, se informa aquí más abajo:

40

Solución de preparación de la muestra en condiciones reductoras y no reductoras

Reactivo	Volumen µl	Volumen total µl
Muestra (2,6 mg/ml)	3 µl	6 µl
Tampón de muestra (reductor o no reductor)	2 µl	
Solución de maleimida	1 µl	
Las muestras deben mezclarse bien (por medio de agitación por vórtice) y centrifugarse. Todas las muestras y el patrón de peso se calientan 5 minutos a 70 °C		
Agua MilliQ	72 µl	78 µl

## ES 2 683 194 T3

Reactivo	Volumen $\mu$ l	Volumen total $\mu$ l
agite bien por vórtice y centrifugue. Aplique 6 $\mu$ l de todas las muestras y el patrón de peso		

Nota 2: Todos los pocillos tienen que aplicarse. Si el número de muestras es menor que los pocillos disponibles, los pocillos vacíos pueden usarse para muestras duplicadas adicionales o muestras de blanco.

### 5 Preparación del sistema y el chip:

- Para limpiar el sistema antes y también después de un análisis llene el "Limpiador de Electrodo" con 600  $\mu$ l de agua MilliQ y colóquelo en el Bioanalizador Agilent 2100, cierre la tapa y deje que el sistema termine. No se requiere otra acción.

10 • Ajuste la placa de soporte de la estación de cebado del chip en la posición "A" y la presilla de la jeringa en su posición media.

### Preparación del chip

Preparación del sistema
Inserte un nuevo chip de proteína en la estación de cebado
Transfiera con pipeta 12 $\mu$ l de mezcla de gel y colorante en el pocillo marcado como G (parte superior derecha)
Ajuste el émbolo a 1 ml y cierre la estación de cebado del chip
Presione el émbolo hasta que se sostenga con la presilla
Espere 60 segundos y luego libere la presilla
Espere 5 segundos y lentamente retire el émbolo hasta la marca de 1 ml
Abra la estación de cebado del chip
Retire la solución en este pocillo
Transfiera con pipeta 12 $\mu$ l de mezcla de gel y colorante en el pocillo marcado como G (parte superior derecha) y en todos los pocillos restantes marcados con G
Transfiera con pipeta 12 $\mu$ l de solución de destinción en el pocillo marcado con DS

15

### Aplicación del patrón de peso y la muestra:

- Transfiera 6  $\mu$ l de cada muestra a un pocillo de muestra y también 6  $\mu$ l del patrón de peso en el pocillo específico, que se indica claramente con un símbolo de escalera.

20

Coloque el chip en el Bioanalizador Agilent 2100 y comience el análisis dentro de 5 min.

### Ejemplo de configuración de las muestras

POCILLOS	Muestra	Cantidad $\mu$ l
1	Blanco	8
2	Blanco	6
3	Muestra desconocida rép1	6
4	Muestra desconocida rép2	6
5	Muestra desconocida 2 rép1	6
6	Muestra desconocida 2 rép2	6
7	Muestra desconocida 3 rép1	6
8	Muestra desconocida 3 rép2	6
9	Material de referencia actual rép1	6
10	Material de referencia actual rép2	6

POCILLOS	Muestra	Cantidad µl
Patrón de peso	Patrón de peso	6

Análisis de los datos y evaluación de los resultados:

Para obtener los resultados deben ejecutarse las siguientes operaciones mínimas

- 5 • Coloque el chip en el lugar específico y cierre la tapa.
- En el contexto del instrumento seleccione Ensayo - Electroforesis- Proteína- Proteína 230 Plus.
- Haga clic en INICIO para comenzar el análisis, que se completa en 30 minutos.
- Los datos primarios se muestran haciendo clic en "Análisis de datos" donde se enumeran todos los experimentos, llevados a cabo en el día. Haga clic en el experimento de interés y selecciónelo.
- 10 • El gel generado a partir del experimento seleccionado se abre automáticamente.
- Los datos pueden mostrarse como un electroferograma o una imagen de tipo gel.

15 La información detallada respecto a la integración de los picos en el electroferograma (para obtener los datos de pureza) se incluye en el manual del software. La pureza de una muestra se proporciona automáticamente por el sistema mediante integración automática, pero si es necesario, puede aplicarse la integración manual.

Resultados

20 En la condición no reductora los resultados se indican como % de pureza, y % de LMW (suma de los picos antes del monómero).

En la condición reductora los resultados se indican como % de pureza, como la suma de cadena pesada y cadena ligera.

25 Los valores de peso molecular indicativo se informan en la tabla más abajo:

Peso molecular indicativo de adalimumab

Condición	Resultados	KD <sub>3</sub>
No reductora	% monómero	151
Reductora	LC	27
	HC	58

30 2. Temperatura de desplegamiento - DSF

La DSF (fluorimetría diferencial de barrido) se realizó de la siguiente manera:

35 Se añadieron 2 microlitros de Sypro Orange (tinción de gel de proteínas naranja, cod. S6650, Life Technologies) diluido con anterioridad 500 veces en agua para inyección a 20 microlitros de solución de producto farmacéutico. Tras la adición de Sypro Orange, las soluciones de DP (preparación por triplicado) se transfieren a placas de 96 pocillos (MicroAmp Fast 96-W Reaction Plate 0,1 ml, cod. 4346907). Después las placas se sellan con una cubierta protectora, transparente (MicroAmp Optical Adhesive Film, cod. 4311971) y después se someten a centrifugación para eliminar las burbujas de aire. Después las placas se insertan en el sistema de PCR 7500 Fast Real-Time AB de Applied Biosystem y se exploran los perfiles de emisión a temperaturas de temperatura ambiente hasta 90 - 100 °C. La dependencia de la intensidad de emisión de fluorescencia de la temperatura es una curva que muestra típicamente un punto de inversión/discontinuidad a la temperatura de desnaturalización, parámetro usado para comparar las diferentes composiciones.

3. Perfil de isoformas - iCE280

45 cIEF por iCE280 (perfil de isoformas): Después de la purificación y eliminación de las sales con centrifugación en dispositivos de centrifugación Amicon Ultra-4 (corte de peso molecular 10 kDa), las muestras se diluyeron previamente hasta la concentración de 5,0 mg/ml con agua purificada. Después se realizó una segunda dilución hasta 1,0 mg/ml con una solución compuesta de: metilcelulosa, Pharmalyte 5-8 (GE Healthcare), Pharmalyte 8 - 10,5 (GE Healthcare), marcador de pl bajo 7,05 (Protein Simple), marcador de pl alto 9,50 (Protein Simple) y agua purificada. Después de la dilución las muestras se centrifugaron a 10 000 rpm durante 3 minutos. Después se realizó una etapa de centrifugación adicional (2 minutos a 7 000 rpm) a 150 microlitros de cada muestra transferida en insertos de vidrio. El cIEF (isoelectroenfoco capilar) se llevó a cabo con el sistema iCE280 de Protein Simple, con el uso de cartuchos capilares Fc con recubrimiento ID de 100 micras y longitud total de 50 nm (núm. de cat. 101700/101701 de Protein Simple). La separación de las diversas isoformas se realiza con el uso de hidróxido de sodio 100 mM (en metilcelulosa al 0,1 %) como una solución catódica y ácido o-fosfórico 80 mM (en metilcelulosa al 0,1 %) como una solución anódica. El

electroferograma se adquiere a 280 nm en los tiempos de prefocalización y focalización de 1 y 6 minutos respectivamente, a un voltaje de 1 500 V (prefocalización) y 3 000 V (focalización).

4. Contenido de proteínas - OD

Las mediciones de OD (contenido de proteínas) se hicieron en muestras que inicialmente se diluyeron por gravimetría (se hicieron diluciones independientes triplicadas) con tampón o placebo relevante desde la concentración inicial a aproximadamente 10 mg/ml. Las soluciones diluidas se analizaron en cuanto a su absorbancia a 280 y 320 nm en cubetas de cuarzo de longitud de trayectoria de 0,1 cm, a temperatura ambiente, con un espectrofotómetro de doble haz (Lambda35 de Perkin Elmer). El valor de 1,35 se usó como coeficiente de extinción molar del adalimumab.

/5 Determinación de agregados - SE-HPLC

Las muestras se diluyeron con DPBS 1X a una concentración de 0,5 ml y se inyectaron (volumen de inyección de 20 microlitros) en una Columna TSK gel Super SW3000 de 4,6 mm de ID X 30,0 cm cod.18675 de Tosoh con mantenimiento de condiciones isocráticas (fase móvil: fosfato de sodio 50 mM + perclorato de sodio 0,4 M, pH 6,3 ± 0,1). La detección en UV se realizó a 214 nm a una velocidad de flujo de 0,35 ml. La duración de cada corrida analítica fue 15 minutos. Antes del análisis las muestras se mantuvieron a 2-8 °C en el autorrecolector de los sistemas de HPLC Waters Alliance usados para esta prueba.

6. Turbidez - Nefelometría

La turbidez se evaluó por medio de mediciones nefelométricas (efecto basado en el efecto de difusión de la luz provocado por partículas con dimensiones típicamente < 1 micra) realizadas con un turbidímetro 2100AN IS Turbidimeter de Hach a temperatura ambiente. Cantidades mínimas de 3 ml de solución se colocaron en cubetas de vidrio de volumen reducido y se analizaron en cuanto al efecto difusivo después de la calibración previa del instrumento con una serie de soluciones estándares (0,1 - 7 500 NTU).

7. Determinación de la osmolalidad - Osmolalidad

La osmolalidad se midió en base a la característica crioscópica de las soluciones. Las pruebas se realizaron con un Osmomat 030-D de Gonotech que somete 50 microlitros de la muestra a congelación. La temperatura de congelación depende de la osmolalidad de la solución (es decir de la presencia de agentes disueltos tales como sales, azúcares, otras especies iónicas y no iónicas, etc).

8. Determinación del pH - pH

El pH se determinó con el uso de mediciones potenciométricas realizadas a temperatura ambiente con pH metros Seven Multi de Mettler Toledo.

9. Recuento de partículas - Partículas subvisibles

Las muestras se disolvieron 5 veces con agua purificada hasta un volumen final de 25 ml. El número de partículas se determina a temperatura ambiente en PAMAS SVSS de Aminstruments que recolecta cuatro corridas independientes y promedia los resultados para cada fracción dimensional respectiva de interés.

Ejemplo 1 - Formulaciones para el primer tamizaje de formulaciones

El siguiente primer conjunto de formulaciones (frecuentemente denominadas formulaciones DoE1 en la presente descripción) se muestra más abajo en la Tabla 1.

TABLA 1: Lista de formulaciones DoE1 para Experimentos de Tamizaje 1 posteriores

Forma	Conc (mM) de sal (NaCl)	Tipo de tampón (10 mM)	pH	Estabilizante
18	25	Histidina	6.0	Trehalosa dihidratada (200 mM)
19	50	Histidina	6.0	Clorhidrato de lisina (100 mM)
20	100	Histidina	6.0	Manitol (200 mM)
21	50	Histidina	6.2	Clorhidrato de lisina (100 mM)
22	50	Histidina	6.2	Monoclorhidrato de arginina + Ácido aspártico (80 mM + 20 mM)
23	75	Histidina	6.2	Trehalosa dihidratada (200 mM)

Forma	Conc (mM) de sal (NaCl)	Tipo de tampón (10 mM)	pH	Estabilizante
24	25	Histidina	6.4	Manitol (200 mM)
25	100	Histidina	6.4	Trehalosa dihidratada (200 mM)

Las formulaciones de la Tabla 1 se fabricaron a partir de un material de DS preformulado, libre de surfactante.

5 Una alícuota de la DS se diafiltró con tampón de histidina 10 mM a pH 6,0 hasta que se logró un intercambio de tres volúmenes con el tampón. Después se añadieron los excipientes requeridos a los materiales de DS con tampón intercambiado y el pH se ajustó hasta el objetivo por adición de una solución diluida de hidróxido de sodio. Cada formulación se filtró a través de filtros de PES de 0,22 µm.

10 En la Tabla 2, se informan los resultados en términos de recuperación de material y osmolalidad para los tres materiales de DS con tampón intercambiado.

TABLA 2: Recuperación y osmolalidad de los materiales de DS después del intercambio de tampón

Tampón	Volumen de DS inicial (ml)	Concentración de DS inicial (mg/ml)	proteína tratada (mg)	Después del intercambio			Recuperación, %	Osmolalidad (mOsm/kg)
				Volumen final (ml)	Concentración final (mg/ml)	proteína recuperada (mg)		
<i>Histidina</i>	200	63.3	12660	200	56.9	11380	90	23

15 Hubo buena recuperación para el sistema tamponante de histidina ( $\leq 90$  %). Los valores de osmolalidad indican el grado satisfactorio de intercambio de tampón logrado, con un residuo mínimo de especies provenientes de la DS de origen.

Ejemplo 2 - Formulaciones para el segundo tamizaje de formulaciones

20 El siguiente segundo conjunto de formulaciones (frecuentemente denominadas formulaciones DoE2 en la presente descripción) se muestra más abajo en la Tabla 3 (como se deriva de la Tabla 4 debajo de ella).

TABLA 1: Lista de formulaciones DoE2 para Experimentos de Tamizaje 2 posteriores (formulaciones derivadas de las que se presentan en la Tabla 4 con indicación del surfactante adicional)

25

Formulaciones	Concentración de Polisorbato 80 (mg/ml)		
	0	0.5	1
Formulación 7 (que se deriva de la Formulación C, <b>Tabla 4</b> )	X	-	-
Formulación 8 (que se deriva de la Formulación C, <b>Tabla 4</b> )	-	X	-
Formulación 9 (que se deriva de la Formulación C, <b>Tabla 4</b> )	-	-	X

TABLA 4: Prototipo de formulación que se deriva del tamizaje de las DoE1

Forma	Sal (NaCl) mM	Tipo de tampón (10 mM)	pH	Estabilizante
C.	100	Histidina	6.4	Trehalosa dihidratada (200 mM)

30 Las formulaciones DoE2 (Tabla 3) se fabricaron a partir de un material de DS preformulado, libre de surfactante.

Tres alícuotas de la DS se diafiltraron hasta lograr un intercambio de tres volúmenes. Después se añadieron los excipientes requeridos a los materiales de DS con tampón intercambiado y el pH se ajustó hasta el objetivo por adición de una solución diluida de hidróxido de sodio. Cada formulación se filtró a través de filtros de PES de 0,22 µm.

35

En la Tabla 5, se informan los resultados en términos de osmolalidad y turbidez para los materiales de DS con tampón intercambiado.

5 Los valores de osmolalidad ( $\leq 40$  mOsm/kg) indicaron el grado satisfactorio de intercambio de tampón logrado, con un residuo mínimo de especies provenientes de la DS de origen.

TABLA 5: Osmolalidad y turbidez de los materiales de DS después del intercambio de tampón

Tampón	Turbidez (NTU)	Osmolalidad (mOsm/kg)
<i>Histidina</i>	50	26

10 Ejemplo 3 - Formulaciones de comparación para el primer y segundo tamizaje

Para propósitos de comparación y control, se prepararon u obtuvieron tres formulaciones de referencia, que incluyen Ref-1 (composición Humira® fabricada por el Solicitante); Ref-2 (RMP US - Humira® producto farmacéutico comercial de los Estados Unidos); y Ref-3 (RMP EU - Humira® producto farmacéutico comercial de la EU). Todas estas formulaciones de referencia tienen la composición que se muestra en la Tabla 6.

TABLA 6: Composición de DP Humira

Ingrediente	Cantidad por recipiente (mg) (volumen de llenado = 0,8 ml)	Cantidad (mg/ml)
Adalimumab	40	50
Ácido cítrico monohidrato	1.04	1.3
Fosfato de sodio dibásico deshidratado	1.22	1.53
Manitol	9.6	12
Fosfato de sodio monobásico deshidratado	0.69	0.86
Polisorbato 80	0.8	1
Cloruro de sodio	4.93	6.16
Citrato de sodio	0.24	0.3
WFI e hidróxido de sodio	q.b. para ajustar el pH a 5,2	q.b. para ajustar el pH a 5,2

20 Tamizaje

Un primer tamizaje de formulaciones (DoE1) condujo a la identificación de varios factores (por ejemplo pH, presencia de NaCl, tipo de excipiente) responsables de la estabilidad de la proteína, y en última instancia a la selección de formulaciones para continuar en un segundo tamizaje (DoE2), el cual persigue el ajuste fino de las formulaciones y evalúa cómo los surfactantes, tales como Polisorbato 80, pueden afectar la estabilidad de la proteína.

30 Cada uno de los dos tamizajes implicó varias pruebas analíticas, como se define más arriba en la presente descripción y se refiere de aquí en adelante, en un intervalo de formulaciones diferentes que se expusieron a niveles variables de estrés térmico, mecánico, y lumínico durante períodos prolongados (por ejemplo 1 mes). Estos tamizajes de formulaciones permitieron la recolección de una cantidad significativa de datos, lo que proporcionó conocimientos sorprendentes y valiosos que permiten el desarrollo de nuevas formulaciones ventajosas.

Los resultados de los dos tamizajes de formulaciones se presentan más abajo.

35 Experimento de Tamizaje 1 - Análisis y Tamizaje de formulaciones del Ejemplo 1 contra formulaciones de comparación del Ejemplo 3

El tamizaje del DoE preliminar (Etapa 1) evaluó el efecto que la fuerza iónica (proporcionada por NaCl), el pH y los diferentes estabilizantes ejercen sobre la proteína en el transcurso de estudios de estabilidad a corto plazo.

40 Se ha aplicado un diseño estadístico D óptimo de superficie de respuesta. Se consideraron tres factores:

- Fuerza iónica (dirigida por la concentración de NaCl, que se varió en el intervalo de 25 mM - 100 mM y se estableció como un factor numérico),
- se investigó el pH (el intervalo 4,6 - 6,4) regulado por histidina;
- Estabilizante/Excipiente (factor categórico que comprende varios niveles: clorhidrato de lisina, arginina + ácido aspártico, manitol, trehalosa dihidratada).

Estas formulaciones se fabricaron, como se describió en el Ejemplo 1 anterior, a partir de DS sin Polisorbato 80 y por lo tanto estaban libres de surfactantes.

La Tabla 7 más abajo resume las formulaciones analizadas dentro de este tamizaje. Además de las 8 formulaciones propuestas, también se han analizado dos controles como comparadores:

- el producto farmacéutico comercial DP de Humira (Formulado según el Ejemplo 3 anterior)
- la sustancia farmacéutica DS MS formulada como DP comercial de Humira (Formulada según el Ejemplo 3 anterior)

Tabla 7: Lista de formulaciones DoE1 (Etapa 1) tamizadas en condiciones de estrés térmico (estabilidad a 40 °C) y determinación de alta productividad de la temperatura de desplegamiento de proteínas (DSF).

Forma	Conc (mM) de sal (NaCl)	Tipo de tampón (10 mM)	pH	Estabilizante
18	25	Histidina	6.0	Trehalosa dihidratada (200 mM)
19	50	Histidina	6.0	Clorhidrato de lisina (100 mM)
20	100	Histidina	6.0	Manitol (200 mM)
21	50	Histidina	6.2	Clorhidrato de lisina (100 mM)
22	50	Histidina	6.2	Monoclorhidrato de arginina + Ácido aspártico (80 mM + 20 mM)
23	75	Histidina	6.2	Trehalosa dihidratada (200 mM)
24	25	Histidina	6.4	Manitol (200 mM)
25	100	Histidina	6.4	Trehalosa dihidratada (200 mM)
<b>Ref-1 (MS)</b>	Composición Humira (formulación fabricada con sustancia farmacéutica MS) - Ejemplo 3			
<b>Ref-2 (RMP US)</b>	DP comercial de Humira (Estados Unidos) - Ejemplo 3			
<b>Ref-3 (RMP EU)</b>	DP comercial de Humira (EU) - Ejemplo 3			

Las formulaciones se analizaron de acuerdo con el plan que se informa en la Tabla 8. Se consideró el estrés térmico hasta 1 mes a 40 °C. La evaluación de alta productividad realizada con la técnica DSF (que tiene como objetivo un tamizaje rápido en base a la determinación de la temperatura de desplegamiento de proteínas) se realizó a T0.

Tabla 8. Panel de pruebas analíticas llevadas a cabo en formulaciones DoE preliminares (Etapa 1): Condiciones de estrés térmico a 40 °C durante 1 mes.

MÉTODOS:	Prueba	Tiempo de estabilidad (semanas)		
		0	2 sem	4 sem
OD	% de Contenido	X	-	X
SE-HPLC	agregados	X	X	X
Bioanalizador	Pureza:	X	X	X
pH	pH	X	X	X
Osmolalidad	Osmolalidad	X	-	-
DSF	T de desplegamiento	X	-	-

1.1 Tamizaje de osmolalidad

La osmolalidad de las formulaciones DoE1 preparadas a partir de los materiales de DS con tampón intercambiado (par. 5.1.1) se informa en la Tabla 9.

- 5 La mayoría de las formulaciones se encontraban en el intervalo de osmolalidad de 250 - 400 mOsm/kg, mientras que se observaron valores ligeramente superiores a las concentraciones de cloruro de sodio más altas.

Tabla 9: Osmolalidad (mOsm/kg) registrada a tiempo 0 para las formulaciones de tamizaje DoE1

Forma	Concentración (mM) de sal (NaCl)	Tipo de tampón (10 mM)	pH	Estabilizante	Tiempo 0
18	25	Histidina	6.0	Trehalosa dihidratada (200 mM)	<b>0.324</b>
19	50	Histidina	6.0	Clorhidrato de lisina (100 mM)	<b>0.317</b>
20	100	Histidina	6.0	Manitol (200 mM)	<b>0.458</b>
21	50	Histidina	6.2	Clorhidrato de lisina (100 mM)	<b>0.317</b>
22	50	Histidina	6.2	Monoclorhidrato de arginina + Ácido aspártico (80 mM + 20 mM)	<b>0.307</b>
23	75	Histidina	6.2	Trehalosa dihidratada (200 mM)	<b>0.434</b>
24	25	Histidina	6.4	Manitol (200 mM)	<b>0.307</b>
25	100	Histidina	6.4	Trehalosa dihidratada (200 mM)	<b>0.496</b>
Referencia interna (composición Humira, Merck Serono DS)					<b>0.374</b>
RMP (Estados Unidos) Humira					<b>NA:</b>
RMP (EU) Humira					<b>0.310</b>

10

### 1.2 Contenido de proteínas (OP)

El contenido de proteínas de las formulaciones DoE1 se determinó a tiempo 0 y después de 1 mes a 40 °C.

15

La figura 1 es un gráfico de barras que muestra el contenido de proteínas (mg/ml) de las formulaciones DoE1 (del Ejemplo 1), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® de comparación), en un punto de inicio arbitrario (barras azules, tiempo=0) y después de 4 semanas (barras rojas) de la(s) formulación(ones) calentada(s) a 40 °C.

20

Los resultados que se presentan en la Figura 1, indican que no se produjeron cambios significativos en el tiempo. Todas las concentraciones estaban en concordancia con el objetivo de 50 mg/ml.

### 1.3 Agregación (SE-HPLC)

25

La figura 2 es un gráfico de barras que muestra el % de agregación, como se determina por SE-HPLC, de las formulaciones DoE1 (del Ejemplo 1), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® de comparación), en un punto de inicio arbitrario (barras azules, tiempo=0) y después de 2 semanas (barras verdes) y 4 semanas (barras naranjas) de la(s) formulación(ones) calentada(s) a 40 °C. El total de agregados observados por SE-HPLC respecto a la estabilidad a 40 °C se representan gráficamente en la Figura 2. Se observaron aumentos mínimos de la agregación en toda la formulación. Sin embargo, incluso después de 1 mes, todos los niveles de agregación ascendían a menos de 1 %.

30

### 1.4 Fragmentación (Bioanalizador)

35

La figura 3 es un gráfico de barras que muestra el % de fragmentación, como se determina por un Bioanalizador, de las formulaciones DoE1 (del Ejemplo 1), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® de comparación), en un punto de inicio arbitrario (barras azules oscuras, tiempo=0) y después de 2 semanas (barras rosas) y 4 semanas (barras azules claras) de la(s) formulación(ones) calentada(s) a 40 °C.

40

En la Figura 3, se informa la variación de fragmentos en el tiempo como se determina por Bioanalizador. Las formulaciones a pH más ácidos tienden a experimentar velocidades de fragmentación mayores. Por otra parte, la presencia de aminoácidos en este intervalo de pH puede empeorar considerablemente el perfil de estabilidad.

A pH > 6,0 y en presencia de azúcar/polioles, todas las fórmulas, que incluyen las referencias, son comparables (fragmentación menor que 1 % después de 1 mes a 40 °C).

No se encontró que el cloruro de sodio sea un factor crítico para la estabilidad en el intervalo de 25 - 100 mM.

5

1.5 Tamizaje del pH

10

La Tabla 10 muestra el pH de las formulaciones DoE1 (del Ejemplo 1), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® de comparación), en un punto de inicio arbitrario (tiempo=0) y después de 2 semanas y 4 semanas de la(s) formulación(ones) calentada(s) a 40 °C.

Como puede observarse en la Tabla 10, no se observaron desviaciones del pH objetivo.

15

Tabla 10: pH de formulaciones de tamizaje DoE1 determinado respecto a la estabilidad a 40 °C

Forma	Conc (mM) de sal (NaCl)	Tipo de tampón (10 mM)	pH	Estabilizante	Tiempo de estabilidad		
					Tiempo 0	2 semanas a 40 °C	4 semanas a 40 °C
18	25	Histidina	6.0	Trehalosa dihidratada (200 mM)	6.0	5.9	6.0
19	50	Histidina	6.0	Clorhidrato de lisina (100 mM)	6.0	6.0	6.0
20	100	Histidina	6.0	Manitol (200 mM)	6.0	6.0	6.0
21	50	Histidina	6.2	Clorhidrato de lisina (100 mM)	6.2	6.2	6.2
22	50	Histidina	6.2	Monoclorhidrato de arginina + Ácido aspártico (80 mM + 20 mM)	6.2	6.2	6.2
23	75	Histidina	6.2	Trehalosa dihidratada (200 mM)	6.3	6.2	6.2
24	25	Histidina	6.4	Manitol (200 mM)	6.4	6.4	6.4
25	100	Histidina	6.4	Trehalosa dihidratada (200 mM)	6.4	6.4	6.4
Referencia interna (composición Humira, Merck Serono DS)					5.2	5.2	5.2
RMP (Estados Unidos) Humira					5.3	5.3	5.3
RMP (EU) Humira					5.3	5.3	5.3

1.6 Temperatura de desplegamiento (DSF)

20

La DSF es un método de alta productividad que tiene como objetivo la determinación de la temperatura de desplegamiento de proteínas en virtud del aumento de las interacciones con sondas fluorescentes a medida que se aplican gradientes de temperatura a las muestras. Cuando la proteína comienza a desplegarse, expondrá progresivamente sus parches hidrofóbicos al solvente lo que atrae a las sondas fluorescentes que pasarán del estado libre en solución (no fluorescente) al estado enlazado (por medio de interacciones hidrofóbicas) con la proteína, lo que aumenta por lo tanto la señal fluorescente.

25

A partir de la evaluación de la señal de fluorescencia, fue posible determinar el punto medio de las curvas sigmoidales, que indica el punto de transición de cada formulación. Se asume que a mayor punto de transición, mayor es la resistencia de la fórmula al estrés térmico.

30

Los resultados de la evaluación realizada a las formulaciones de tamizaje DoE1 se informan en la Figura 4. La figura 4 es un gráfico de barras que muestra la temperatura de desplegamiento (°C), como se determina por DSF, de las formulaciones DoE1 (del Ejemplo 1), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® de comparación).

La temperatura de desplegamiento de las tres formulaciones de referencia es 71 - 72 °C. Se encontró que pocas formulaciones, aparte de las referencias, tienen temperaturas de desplegamiento mayores que 70 °C, pero las que sí las tienen incluyen:

- las Formulaciones 23, 24 y 25 (formulaciones en tampón de histidina pH 6,2 - 6,4 en presencia de trehalosa dihidratada o D-manitol a concentraciones variables de cloruro de sodio).

Por lo tanto, esta prueba confirmó los resultados obtenidos con anterioridad para la fragmentación por Bioanalizador: los polioles/azúcares pueden afectar positivamente la estabilidad térmica de la proteína, especialmente a pH ≥ 6,2, mientras que el cloruro de sodio no parece afectar significativamente su comportamiento.

### 1.7 Cambio del perfil de isoformas vs RMP

El perfil de isoformas de la fórmula de tamizaje DoE 25 se analizó después de 10-11 semanas a 40 °C y se comparó con muestras de referencia.

Los datos, en términos de variaciones del pico principal y el grupo ácido, se informan en la Tabla 11.

Se obtienen variaciones comparables para las cuatro muestras analizadas, con un desempeño ligeramente mejor de la Formulación 25 (en histidina).

TABLA 11 Perfil de isoformas por iCE280 de las formulaciones más prometedoras del tamizaje de DoE 1 y las referencias.

<b>Principal</b>			
ID	Tiempo 0	10 semanas (40 °C)	11 semanas (40 °C)
DoE1-25	56.5	-	42.2
Ref-1 (MS)	55.8	38.5	-
Ref-3 RMP (EU)	56.5	40.7	-
Ref-2 RMP (Estados Unidos)	56.8	40.6	-
<b>Grupo ácido</b>			
ID	Tiempo 0	10 semanas (40 °C)	11 semanas (40 °C)
DoE1-25	19.5	-	36.9
Ref-1 (MS)	19.8	40.5	-
Ref-3 RMP (EU)	19.5	38.9	-
Ref-2 RMP (Estados Unidos)	20.2	39.8	-

### Conclusión del Experimento de Tamizaje 1

Los resultados obtenidos del Bioanalizador y la prueba DSF se evaluaron de forma combinada por medio del modelo ANOVA para superficies de respuesta para determinar las mejores composiciones que pueden garantizar posiblemente la mayor estabilidad térmica para la proteína.

La lista de las composiciones recomendadas se informa en la Tabla 12, que también compara los desempeños de los prototipos de formulaciones resultantes con el RMP de Humira, en términos de cambio de la temperatura de desplegamiento y la fragmentación en 1 mes a 40 °C.

La Formulación C corresponde a la Formulación DoE1 25 y se informan los datos reales.

Mediante la comparación de estas fórmulas con el RMP puede concluirse que el comportamiento de estos prototipos de formulaciones en respuesta al estrés térmico es comparable con el observado para el RMP.

Tabla 12: Resultado de los experimentos de DoE1: composiciones recomendadas para el segundo tamizaje

Forma	Sal (NaCl) mM	Tipo de tampón (10 mM)	pH	Estabilizante
C.	100	Histidina	6.4	Trehalosa dihidratada (200 mM)

Un tanto inesperadamente, las formulaciones que contienen trehalosa dihidratada como único estabilizante se desempeñaron extremadamente bien, especialmente en términos de inhibición de la fragmentación, inhibición del

despliegamiento, y mantenimiento del pH. Tales formulaciones a base de trehalosa también exhibieron un buen desempeño en términos de agregación y precipitación. Que la trehalosa fuera un candidato tan fuerte como estabilizante, especialmente por sí misma, fue extremadamente prometedor en vista de sus propiedades antioxidantes, que impartirán estabilidad química adicional a largo plazo (especialmente con relación a la oxidación y/o fotooxidación) a las formulaciones de adalimumab. Además, que la trehalosa pudiera usarse sola y aún así exhibir un desempeño excelente, se consideró especialmente alentador y preparó el terreno para formulaciones menos complejas que emplean menos componentes - esto a su vez reduciría el procesamiento y los costos asociados con la producción del producto farmacéutico de adalimumab relevante. Como tal, estas formulaciones a base de trehalosa se llevaron a una segunda ronda de experimentos de tamizaje para el ajuste fino de las formulaciones.

Experimento de Tamizaje 2 - Análisis y Tamizaje de las formulaciones del Ejemplo 2 contra las formulaciones de comparación del Ejemplo 3

Se identificó un prototipo de formulación a partir del tamizaje anterior (Tabla 12). Dado que la etapa previa se realizó sin adición de surfactante, la segunda etapa tenía como objetivo tamizar una serie de niveles del surfactante Polisorbato 80 en la formulación (intervalo: 0 - 1 mg/ml) para evaluar si se requería la adición de surfactante para favorecer la estabilidad de la proteína.

La Tabla 3 (Ejemplo 2) resume el diseño de esta segunda etapa del estudio y enumera las formulaciones (formulaciones DoE2) analizadas en este segundo ejercicio de tamizaje.

Típicamente, se ha observado que los surfactantes contrarrestan la agregación inducida por estrés mecánico y por lo tanto se ejecutaron pruebas de estrés por agitación a fin de evaluar cómo el Polisorbato 80 afecta la estabilidad de la proteína y la respuesta a la agitación.

Al igual que en la Etapa 1, las composiciones de referencia descritas en el Ejemplo 3 también se evaluaron a fin de proporcionar una línea base para el desarrollo de una nueva formulación.

La lista completa de los análisis realizados en este bloque de formulaciones se informa en la Tabla 13. En este segundo tamizaje, las formulaciones respectivas se expusieron a tres tipos de estrés diferentes, térmico, mecánico, y lumínico.

TABLA 13 Panel de pruebas analíticas llevadas a cabo en las formulaciones DoE2 (Etapa 2): condiciones de estrés térmico a 40 °C durante 1 mes (A), estrés por agitación a 200 rpm (B) y exposición a la luz de acuerdo con las ICH Q1B (C).

<b>A. Estrés térmico a 40 °C</b>		<b>Tiempo de estabilidad (semanas)</b>		
<b>MÉTODOS:</b>	<b>Prueba</b>	<b>0</b>	<b>2 sem</b>	<b>4 sem</b>
OD	% de Contenido	X	-	X
iCE280	Isoformas	X	X	X
SE-HPLC	agregados	X	X	X
Bioanalizador	Pureza:	X	X	X
pH	pH	X	X	X
Osmolalidad	Osmolalidad	X	-	-
Nefelometría	Turbidez	X	X	X
DSF	T de desplegamiento	X	-	-
<b>B. Condiciones de estrés por agitación</b>		<b>Tiempo de estabilidad (horas)</b>		
<b>MÉTODOS:</b>	<b>Prueba</b>	<b>0</b>	<b>24 h</b>	<b>48 h</b>
OD	% de Contenido	X	-	-
SE-HPLC	agregados	X	X	X
Bioanalizador	Pureza:	X	X	X
pH	pH	X	X	X
Nefelometría	Turbidez	X	X	X

<b>C. Exposición a la luz 7 horas de exposición a 765 W/m<sup>2</sup> (ICH Q1B).</b>			
		<b>Muestra</b>	
<b>MÉTODOS:</b>	<b>Prueba</b>	<b>Tiempo 0</b>	<b>Expuesta</b>
OD	% de Contenido	X	-
iCE280	Isoformas	X	X
SE-HPLC	agregados	X	X
Bioanalizador	Pureza:	X	X
pH	pH	X	X
Nefelometría	Turbidez	X	X

Las pruebas de estrés térmico se realizaron simplemente mediante el calentamiento de una muestra de las formulaciones relevantes a la temperatura estipulada durante la cantidad de tiempo estipulada (típicamente 2 semanas o 4 semanas/1 mes).

5

Las pruebas de estrés mecánico se realizaron simplemente mediante la agitación mecánica de una muestra de las formulaciones relevantes a temperatura ambiente a 200 rpm durante el periodo de tiempo estipulado (típicamente 24 horas o 48 horas).

10

Las pruebas de estrés lumínico se realizaron simplemente mediante la exposición de una muestra de las formulaciones relevantes a luz de 765 W/m<sup>2</sup> (de acuerdo con las directrices ICH Q1B de la Agencia Europea de Medicamentos en relación con la prueba de fotoestabilidad de nuevas sustancias activas y productos medicinales) durante 7 horas.

#### 2.1 Osmolalidad

15

La osmolalidad de las formulaciones de tamizaje DoE2 se informa en la Tabla 14. Los valores, comprendidos en el intervalo de 378 - 401 mOsm/kg probablemente se han sobrestimado debido a la presencia de trehalosa dihidratada que puede conducir a cierto aumento de la viscosidad que afecta el punto crioscópico de las soluciones y por lo tanto la osmolalidad. Esto se confirmó por mediciones en relación con otras formulaciones de prueba, que se diluyeron 3 veces con WFI antes de la prueba de osmolalidad para disminuir la viscosidad: la osmolalidad real de todas estas fórmulas es < 350 mOsm/kg.

20

Tabla 14: Osmolalidad de formulaciones de tamizaje DoE2 (analizadas sin diluir)

<b>Forma</b>	<b>Concentración (mM) de sal (NaCl)</b>	<b>Tipo de tampón (10 mM)</b>	<b>pH</b>	<b>Estabilizante</b>	<b>Concentración (mg/ml) de surfactante (Polisorbato 80)</b>	<b>Tiempo 0</b>
DoE2-7	50	Histidina	6.4	Trehalosa dihidratada (200 mM)	0	<b>381</b>
DoE2-8	50	Histidina	6.4	Trehalosa dihidratada (200 mM)	0.5	<b>381</b>
DoE2-9	50	Histidina	6.4	Trehalosa dihidratada (200 mM)	1	<b>378</b>

25

#### 2.2 Contenido de proteínas (OD)

El contenido de proteínas de todas las formulaciones DoE2 a tiempo 0 estaba en concordancia con la concentración de proteínas objetivo de 50 mg/ml (Tabla 15).

30

Tabla 15 Contenido de proteínas (OD) de formulaciones de tamizaje DoE2 (analizadas sin diluir)

Forma	Concentración (mM) de sal (NaCl)	Tipo de tampón (10 mM)	pH	Estabilizante	Concentración (mg/ml) de surfactante (Polisorbato 80)	Tiempo 0
DoE2-7	50	Histidina	6.4	Trehalosa dihidratada (200 mM)	0	<b>49.9</b>
DoE2-8	50	Histidina	6.4	Trehalosa dihidratada (200 mM)	0.5	<b>50.2</b>
DoE2-9	50	Histidina	6.4	Trehalosa dihidratada (200 mM)	1	<b>50.4</b>

### 2.3 Agregados con estrés térmico (SE-HPLC)

5 Las variaciones en el total de agregados por SE-HPLC se presentan en la Figura 5. La figura 5 es un gráfico de barras que muestra el % de agregación, como se determina por SE-HPLC, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® de comparación), en un punto de inicio arbitrario (barras rojas, tiempo=0) y después de 2 semanas (barras verdes) y 4 semanas (barras moradas) de la(s) formulación(ones) calentada(s) a 40 °C.

10 Se observaron cambios mínimos para toda la formulación, la cantidad total de agregados después de 1 mes a 40 °C fue inferior a 1 %.

15 Los desempeños de las formulaciones de tamizaje DoE2 son comparables/ligeramente mejores que los de los materiales de RMP.

### 2.4 Fragmentación con estrés térmico (Bioanalizador)

20 Las variaciones en los fragmentos por Bioanalizador se presentan en la Figura 6. La figura 6 es un gráfico de barras que muestra el % de fragmentación, como se determina por un Bioanalizador, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® de comparación), en un punto de inicio arbitrario (barras azules, tiempo=0) y después de 2 semanas (barras rojas) y 4 semanas (barras verdes) de la(s) formulación(ones) calentada(s) a 40 °C.

25 La Formulación DoE2 - 7 (sin Polisorbato 80) experimenta un aumento consistente en los fragmentos mientras que se encontró que las otras dos, en presencia de surfactante, son comparables con los materiales de RMP. Mediante la consideración de los datos disponibles de los experimentos de DoE1 sobre la formulación #25 (comparable con la Formulación 7 del DoE2), puede concluirse que el aumento de la degradación de DoE2 - 7 puede atribuirse a una posible contaminación de la muestra.

### 30 2.5 Perfil de isoformas con estrés térmico (iCE280)

Los cambios del pico principal y el grupo ácido de las tres formulaciones después de 1 mes a 40 °C se informan en las Figuras 7 y 8 respectivamente

35 La figura 7 es un gráfico de barras que muestra el perfil de isoformas de pico principal, como se determina por análisis de iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de inicio arbitrario (barras azules, tiempo=0) y después de 2 semanas (barras rojas) y 4 semanas (barras verdes) de la(s) formulación(ones) calentada(s) a 40 °C.

40 La figura 8 es un gráfico de barras que muestra el perfil de isoformas de pico(s) de grupo ácido, como se determina por análisis de iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de inicio arbitrario (barras azules, tiempo=0) y después de 2 semanas (barras rojas) y 4 semanas (barras verdes) de la(s) formulación(ones) calentada(s) a 40 °C.

45 . Los mayores cambios se observan en DoE2 - 7 (-15 % en el pico principal), pero esto puede derivarse de una posible contaminación de la muestra, como se destacó con anterioridad.

Estos resultados confirman las evidencias experimentales ya destacadas por iCE280 en los prototipos de formulaciones (como resultado del primer tamizaje): las formulaciones en histidina presentan velocidades de degradación comparables con RMP en términos de perfil de isoformas.

50 Los resultados, en términos de grupo ácido, están en concordancia con las observaciones realizadas para el pico principal.

2.6 Tamizaje del pH con estrés térmico

5 La variación en el pH de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) durante un período de tiempo durante el cual las formulaciones se calientan a 40 °C se muestra en la Tabla 16.

Se observaron disminuciones del pH en DoE2-7, como se muestra en la Tabla 16. Esto puede derivarse de posibles contaminaciones/proliferación de bacterias en las muestras.

10 TABLA 16 Tamizaje de DoE2: pH (estrés térmico a 40 °C)

Forma	Concentración (mM) de sal (NaCl)	Tipo de tampón (10 mM)	pH	Estabilizante	Concentración (mg/ml) de surfactante (Polisorbato 80)	Tiempo 0	2 semanas (40 °C)	4 semanas (40 °C)
DoE2-7	50	Histidina	6.4	Trehalosa dihidratada (200 mM)	0	6.4	4.3	4.3
DoE2-8	50	Histidina	6.4	Trehalosa dihidratada (200 mM)	0.5	6.4	6.4	6.4
DoE2-9	50	Histidina	6.4	Trehalosa dihidratada (200 mM)	1	6.4	6.4	6.4

2.7 Turbidez con estrés térmico (Nefelometría)

15 La figura 9 es un gráfico de barras que muestra la turbidez, como se determina por Nefelometría, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de inicio arbitrario (barras azules, tiempo=0) y después de 2 semanas (barras rojas) y 4 semanas (barras verdes) de la(s) formulación(ones) calentada(s) a 40 °C.

20 La turbidez de las tres formulaciones está, en tiempo 0, en el intervalo de soluciones típicamente opalescentes (6 - 18 NTU). Con respecto a los materiales de DS de origen, de turbidez típica de 19 - 52 NTU, las soluciones de DP después de la filtración aséptica se aclaran considerablemente.

25 Lo que es más importante, los valores de turbidez de RMP de Humira están normalmente alrededor de 10 NTU, en concordancia con nuestras fórmulas.

2.8 Agregados con estrés mecánico (SE-HPLC)

30 La figura 10 es un gráfico de barras que muestra el % de agregación, como se determina por SE-HPLC, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de inicio arbitrario (barras azules, tiempo=0) y después de 24 horas (barras rojas) y 48 horas (barras verdes) de la(s) formulación(ones) agitadas mecánicamente (agitación).

Las variaciones en el total de agregados por SE-HPLC se presentan en la Figura 10.

35 Se observaron cambios mínimos (+ 0,1 %) para todas las formulaciones en tampón de histidina.

2.9 Fragmentación con estrés mecánico (Bioanalizador)

40 La figura 11 es un gráfico de barras que muestra el % de fragmentación, como se determina por un Bioanalizador, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de inicio arbitrario (barras azules, tiempo=0) y después de 24 horas (barras rojas) y 48 horas (barras verdes) de la(s) formulación(ones) agitadas mecánicamente (agitación).

Las variaciones en los fragmentos por Bioanalizador se presentan en la Figura 11. Se observaron cambios mínimos, todos los valores registrados fueron iguales o menores que 0,5 %.

45 Después de 48 horas de agitación a temperatura ambiente todas las muestras presentaron fragmentación en el intervalo de 0,2 - 0,4 %. No se destacó una tendencia hacia el aumento de la fragmentación tras la agitación mecánica.

2.10 Tamizaje del pH con estrés mecánico

La variación en el pH de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) durante un período de tiempo durante el cual las formulaciones se agitan mecánicamente (agitación) se muestra en la Tabla 17. No se observaron cambios.

Tabla 17: Tamizaje de DoE2: pH (agitación mecánica)

5

Forma	Concentración (mM) de sal (NaCl)	Tipo de tampón (10 mM)	pH	Estabilizante	Concentración (mg/ml) de surfactante (Polisorbato 80)	Tiempo 0	24 horas	48 horas
DoE2-7	50	Histidina	6.4	Trehalosa dihidratada (200 mM)	0	6.4	6.5	6.5
DoE2-8	50	Histidina	6.4	Trehalosa dihidratada (200 mM)	0.5	6.4	6.4	6.4
DoE2-9	50	Histidina	6.4	Trehalosa dihidratada (200 mM)	1	6.4	6.4	6.4

#### 2.11 Turbidez con estrés mecánico (Nefelometría)

10

La figura 12 es un gráfico de barras que muestra la turbidez, como se determina por Nefelometría, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de inicio arbitrario (barras azules, tiempo=0) y después de 24 horas (barras rojas) y 48 horas (barras verdes) de la(s) formulación(ones) agitadas mecánicamente (agitación). No se observaron cambios.

#### 2.12 Agregados con estrés lumínico (SE-HPLC)

15

La figura 13 es un gráfico de barras que muestra el % de agregación, como se determina por SE-HPLC, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® de comparación), antes de la exposición a la luz (barras azules, tiempo=0) y después de 7 horas de exposición a la luz a 765 W/m<sup>2</sup> (barras rojas).

20

También se realizaron comparaciones con muestras de Humira (de Estados Unidos y EU) tratadas en las mismas condiciones. En el RMP, la agregación aumenta hasta 9 - 15 % tras la exposición a la luz (a tiempo 0 los agregados eran menores que 1 %). Todas las formulaciones DoE2 presentan aumentos menores o comparables y por lo tanto una resistencia al estrés térmico mejor/similar. En más detalle:

25

- Las formulaciones en tampón de histidina: 5,8 → 9,2 % de total de agregados tras la exposición a la luz

#### 2.13 Fragmentación con estrés lumínico (Bioanalizador)

30

La figura 14 es un gráfico de barras que muestra el % de fragmentación, como se determina por un Bioanalizador, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® de comparación), antes de la exposición a la luz (barras azules, tiempo=0) y después de 7 horas de exposición a la luz a 765 W/m<sup>2</sup> (barras rojas).

35

Se destacaron aumentos mínimos (+ 0,3 % como máximo, después de la exposición). Todas las cantidades de fragmentación están bien por debajo de 1 % después de 7 horas de exposición (Figura 14).

#### 2.14 Perfil de isoformas con estrés lumínico (iCE2280)

40

La figura 15 es un gráfico de barras que muestra el perfil de isoformas de pico principal, como se determina por análisis de iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® de comparación), antes de la exposición a la luz (barras azules, tiempo=0) y después de 7 horas de exposición a la luz a 765 W/m<sup>2</sup> (barras rojas).

45

La figura 16 es un gráfico de barras que muestra el perfil de isoformas de pico(s) de grupo ácido, como se determina por análisis de iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® de comparación), antes de la exposición a la luz (barras azules, tiempo=0) y después de 7 horas de exposición a la luz a 765 W/m<sup>2</sup> (barras rojas).

50

En el RMP de Humira, la exposición a la luz determina efectos significativos: con mayor relevancia, se observan disminuciones en la abundancia del pico principal (alrededor de -9 %) y aumento simultáneo en el grupo ácido (hasta + 15 %), relacionados con el fenómeno de fotooxidación.

Se encontró que las fórmulas en histidina son más susceptibles a la degradación como resultado de la exposición a la luz que el RMP: las disminuciones en la abundancia del pico principal son -11,4 % (DoE2 - 7) o incluso más (alrededor de -18 % para las otras), los aumentos en el grupo ácido ascendían hasta + 27 %.

5

La histidina es susceptible a la oxidación que se deriva de la exposición prolongada a la luz y los productos de degradación (típicamente peróxidos) liberados por los polisorbato en condiciones de estrés. Por lo tanto, polisorbato 80 + histidina es una combinación que puede crear aumento de la inestabilidad bajo estrés lumínico.

10

Para dilucidar mejor el efecto del surfactante y determinar si se requiere para prevenir la degradación de proteínas/formación de partículas tras ciclos de congelación y descongelación, se realizaron experimentos específicos que destacaron que el Polisorbato 80 no proporciona un valor adicional. Esto puede conducir eventualmente a una fórmula de respaldo libre de surfactante en histidina.

15

#### 2.15 Turbidez con estrés lumínico (Nefelometría)

La figura 17 es un gráfico de barras que muestra la turbidez, como se determina por Nefelometría, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) antes de la exposición a la luz (barras azules, tiempo=0) y después de 7 horas de exposición a la luz a 765 W/m<sup>2</sup> (barras rojas). Esencialmente no se observaron cambios.

20

#### 2.16 Tamizaje del pH con estrés lumínico

La variación en el pH de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), durante un período de tiempo durante el cual las formulaciones se exponen durante 7 horas a la luz a 765 W/m<sup>2</sup>, se muestra en la Tabla 18. No se observaron cambios.

25

TABLA 18 Tamizaje de DoE2: pH (exposición a la luz)

Forma	Concentración (mM) de sal (NaCl)	Tipo de tampón (10 mM)	pH	Estabilizante	Concentración (mg/ml) de surfactante (Polisorbato 80)	Tiempo 0	Después de la exposición
DoE2-7	50	Histidina	6.4	Trehalosa dihidratada (200 mM)	0	6.4	6.5
DoE2-8	50	Histidina	6.4	Trehalosa dihidratada (200 mM)	0.5	6.4	6.5
DoE2-9	50	Histidina	6.4	Trehalosa dihidratada (200 mM)	1	6.4	6.5

30

#### 2.17 Efecto del surfactante sobre los ciclos de congelación y descongelación

Los perfiles de isoformas, los agregados y las partículas subvisibles de las tres formulaciones DoE2 se determinaron antes y después de cinco ciclos de congelación y descongelación (-80 °C → temperatura ambiente) para evaluar si el surfactante ejerce algún efecto.

35

La figura 18 es un gráfico de barras que muestra el perfil de isoformas de pico principal, como se determina por análisis de iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) antes (barras azules, tiempo=0) y después de m<sup>2</sup> cinco ciclos de congelación y descongelación (barras rojas) (-80 °C → temperatura ambiente).

40

La figura 19 es un gráfico de barras que muestra el perfil de isoformas de pico(s) de grupo ácido, como se determina por análisis de iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) antes (barras azules, tiempo=0) y después de m<sup>2</sup> cinco ciclos de congelación y descongelación (barras rojas) (-80 °C → temperatura ambiente).

45

La figura 20 es un gráfico de barras que muestra el % de agregación, como se determina por SE-HPLC, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® de comparación) antes (barras azules, tiempo=0) y después de m<sup>2</sup> cinco ciclos de congelación y descongelación (barras rojas) (-80 °C → temperatura ambiente).

La figura 21 es un gráfico de barras que muestra la concentración en número (#/mg) de partículas subvisibles con un tamaño de partícula menor que o igual a 10 micras, como se determina por análisis de recuento de partículas subvisibles,

de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) antes (barras azules, tiempo=0) y después de m<sup>2</sup> cinco ciclos de congelación y descongelación (barras rojas) (-80 °C → temperatura ambiente).

5 La figura 22 es un gráfico de barras que muestra la concentración en número (#/mg) de partículas subvisibles con un tamaño de partícula menor que o igual a 25 micras, como se determina por análisis de recuento de partículas subvisibles, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) antes (barras azules, tiempo=0) y después de m<sup>2</sup> cinco ciclos de congelación y descongelación (barras rojas) (-80 °C → temperatura ambiente).

10 No se observaron cambios en las isoformas y en los agregados (Figuras 18-20) tras la congelación y descongelación, mientras se destacaron cambios mínimos, que no son críticos (Figuras 21-22) en las partículas subvisibles, y se encontró que no estaban relacionados con la presencia de surfactante. El recuento de partículas más alto en DoE2-8 es más probable que se relacione con la fabricación de la muestra.

15 Por lo tanto, no hay valor adicional en la adición de surfactante con el objetivo de prevenir la formación de partículas y agregados/degradación de proteínas en el transcurso de ciclos de congelación y descongelación. Esto destaca la eficacia de las nuevas formulaciones independientemente del surfactante.

Conclusión del Experimento de Tamizaje 2

20 En base a los datos recolectados, relevantes para el estrés térmico, mecánico y lumínico, se llegó a la siguiente conclusión:

Las formulaciones en tampón de histidina 10 mM a pH 6,4 (DoE2 - 7, DoE2 - 8, DoE2 - 9):

- Tras el estrés térmico, se destacaron desempeños comparables con Humira
- Aumento mínimo en la agregación tras la agitación mecánica.
- 25 • Aumento de la degradación y cambio en el perfil de isoformas con respecto a Humira debido a la susceptibilidad de la histidina a la luz y los productos de degradación del Polisorbato 80. La formulación sin Polisorbato 80 en este grupo (Doe2 - 7) es todavía ligeramente peor que RMP, pero extraordinariamente mejor que las otras en histidina + Polisorbato 80 (0,5 o 1,0 mg/ml).

30 La presencia de Polisorbato 80 se evaluó para valorar su eficacia y función como un protector de la proteína (protección contra la congelación y descongelación). Tras 5X ciclos de congelación y descongelación (-80°C → temperatura ambiente) se observó que el surfactante no proporciona un valor adicional, y la recomendación es hacer progresar aún más a DoE2 - 7 que está libre de surfactante (50 mg/ml de adalimumab, trehalosa dihidratada 200 mM, cloruro de sodio 50 mM en histidina 10 mM pH 6,4).

35 En base al trabajo de tamizaje llevado a cabo en las diferentes formulaciones que varían en tampón/pH, estabilizante, cantidad de agente de isotonicidad (NaCl) y nivel de surfactante (Polisorbato 80), la mejor composición, que muestra características comparables o incluso mejores con respecto a Humira en diferentes condiciones de estrés (térmico, mecánico, lumínico) se ha identificado como:

Ingrediente	Cantidad (mg/ml)
Adalimumab	50
Histidina (anhidra)	1.55
Trehalosa Dihidratada	75,67 **
Cloruro de sodio	2,92 ***
WFI e hidróxido de sodio	q.b. para ajustar el pH a 6,4
* correspondiente a histidina 10 mM; **correspondiente a 200 mM; *** correspondiente a 50 mM	

Tales formulaciones pueden incorporarse fácilmente dentro de jeringas de vidrio prellenadas con agujas 29G ½").

Abreviaturas

- 45 DoE Diseño del experimento
- DP Producto farmacéutico
- DS Sustancia farmacéutica
- DSF Fluorimetría diferencial de barrido
- 50 OD Densidad óptica
- PES Poliétersulfona
- [rpm] revoluciones por minuto
- RT: Temperatura ambiente
- SE-HPLC Cromatografía líquida de alta productividad de exclusión por tamaño

SMI	Instrucciones de fabricación resumidas
SOP	Procedimiento de operación estándar
WI	Instrucción de trabajo

## Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica acuosa que comprende:
  - (a) adalimumab;
  - (b) agente tamponante de histidina (o sistema tamponante de histidina);
  - (c) azúcar estabilizante que se selecciona del grupo que incluye trehalosa, sacarosa, sorbitol, maltosa, lactosa, xilitol, arabitol, eritritol, lactitol, maltitol, inositol; y
  - (d) 0,05 mg/ml a 2 mg/ml de surfactante seleccionado de Polisorbato 20 y Polisorbato 80;
 en donde la composición:
  - tiene un pH entre 5,0 y 6,7;
  - está libre de aminoácidos distintos a la histidina o comprende uno o más aminoácidos distintos a la histidina en una concentración (colectiva) de como máximo 0,1 mM; y
  - está libre de agentes tamponantes de fosfato o comprende un sistema tamponante de fosfato en una concentración de como máximo 0,1 mM.
2. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde la composición comprende adalimumab a una concentración de 25 mg/ml a 75 mg/ml.
3. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde la composición comprende el agente tamponante de histidina (o sistema tamponante de histidina) a una concentración de 2 a 50 mM.
4. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde la composición comprende el azúcar estabilizante a una concentración de 50-400 mM.
5. /5 La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde la composición comprende el surfactante a una concentración de 0,9 a 1,5 mg/ml.
6. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde el azúcar estabilizante es un alcohol de azúcar seleccionado del grupo que consiste en sorbitol, xilitol, arabitol, eritritol, lactitol, maltitol, e inositol.
7. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde el azúcar estabilizante es sorbitol.
8. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde el surfactante es polisorbato 20.
9. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde la composición comprende además un tampón citrato.
10. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde si la composición comprende cloruro de sodio como un modificador de la tonicidad opcional, el cloruro de sodio está presente a una concentración entre 25 y 100 mM.
11. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde la composición comprende:
  - (a) 45 mg/ml a 55 mg/ml de adalimumab;
  - (b) agente tamponante de histidina (o sistema tamponante de histidina) de 2 a 50 mM;
  - (c) sorbitol 50-300 mM; y
  - (d) 0,05 mg/ml a 2 mg/ml de Polisorbato 20;
 en donde la composición:
  - está libre de aminoácidos distintos a la histidina o comprende uno o más aminoácidos distintos a la histidina en una concentración (colectiva) de como máximo 0,1 mM; y
  - está libre de agentes tamponantes de fosfato o comprende un sistema tamponante de fosfato en una concentración de como máximo 0,1 mM.
12. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde la composición comprende:
  - (a) 45 mg/ml a 55 mg/ml de adalimumab;
  - (b) agente tamponante de histidina (o sistema tamponante de histidina) de 2 a 50 mM;
  - (c) sorbitol 50-300 mM; y
  - (d) 0,9 mg/ml a 1,5 mg/ml de Polisorbato 20;
 en donde la composición:
  - tiene un pH entre 5,0 y 6,7;
  - está libre de aminoácidos distintos a la histidina; y

- está libre de agentes tamponantes de fosfato.

5

13. Un dispositivo de suministro de fármaco que comprende una composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior.
14. Una composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación 1 a 12 para usar en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis crónica moderada a grave y/o artritis idiopática juvenil.

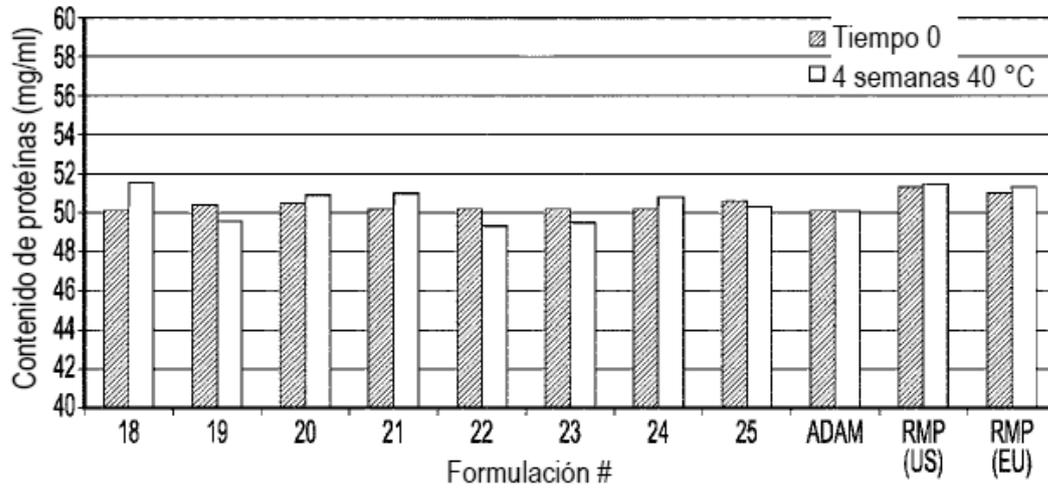


Figura 1

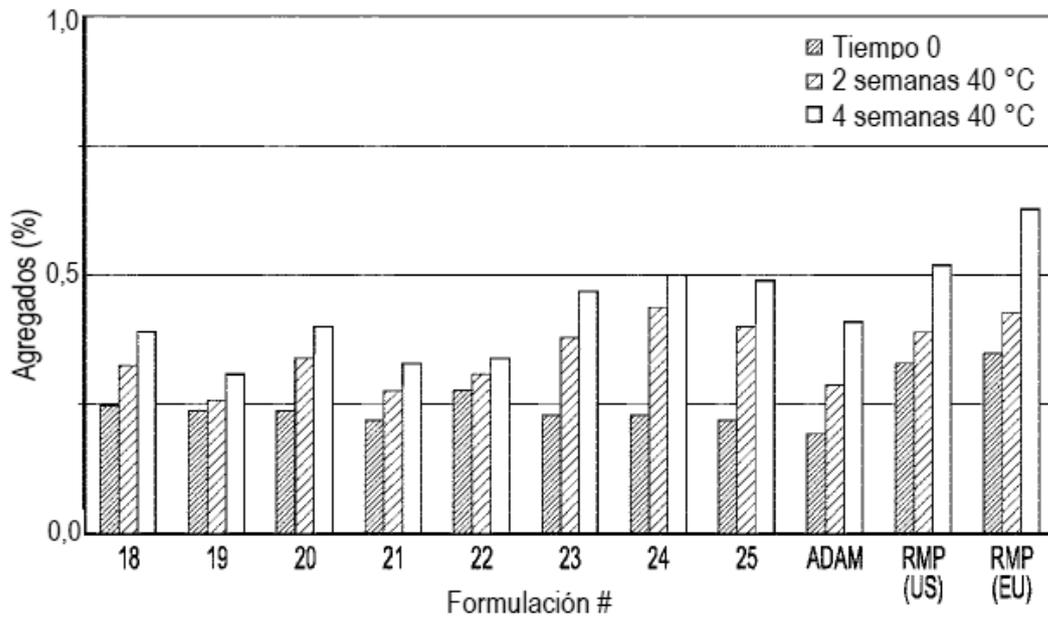


Figura 2

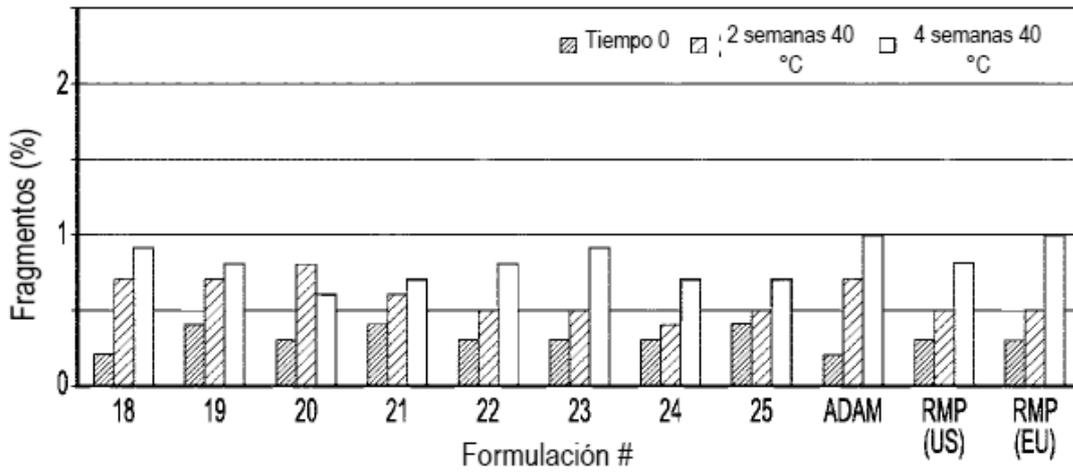


Figura 3

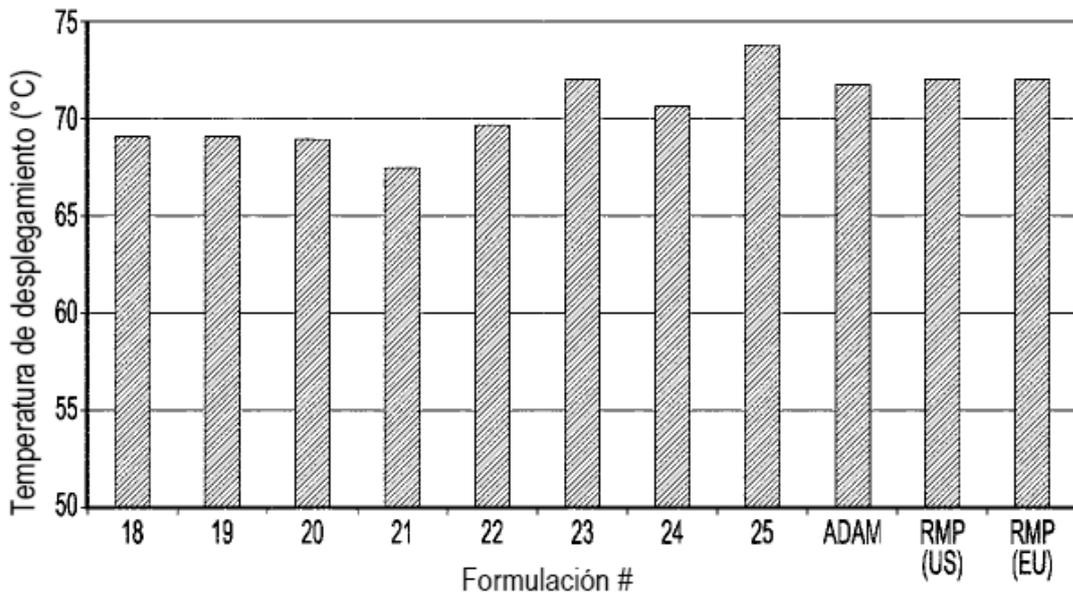


Figura 4

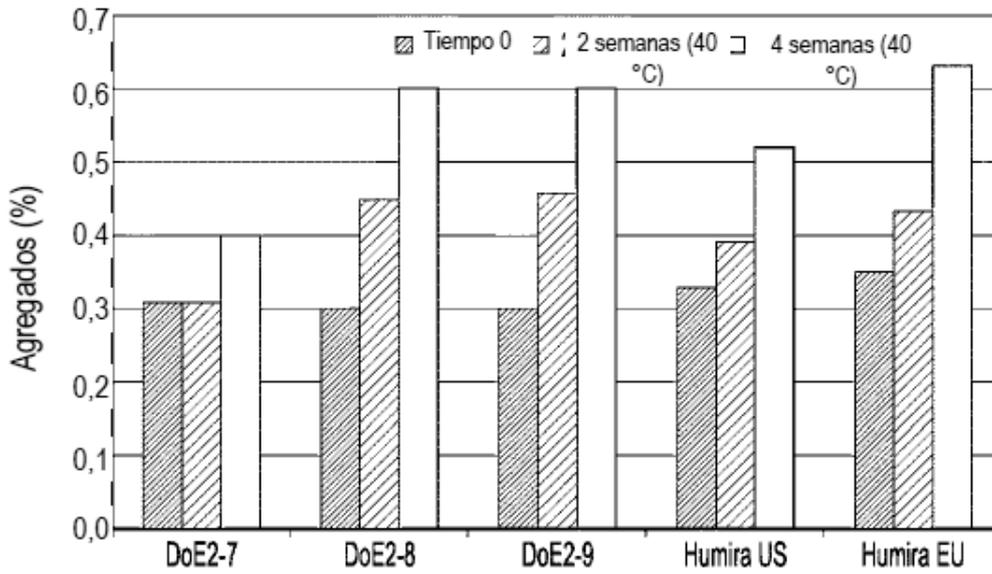


Figura 5

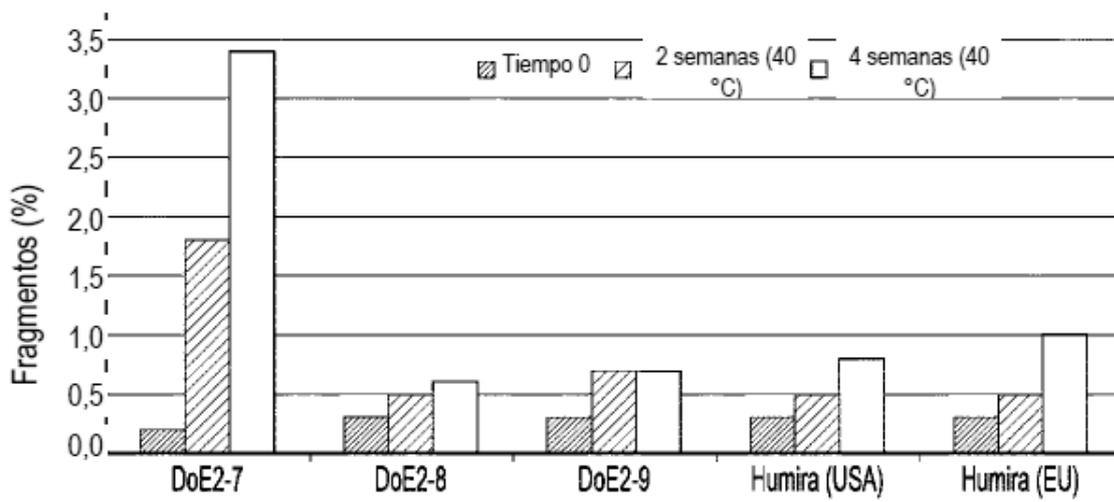


Figura 6

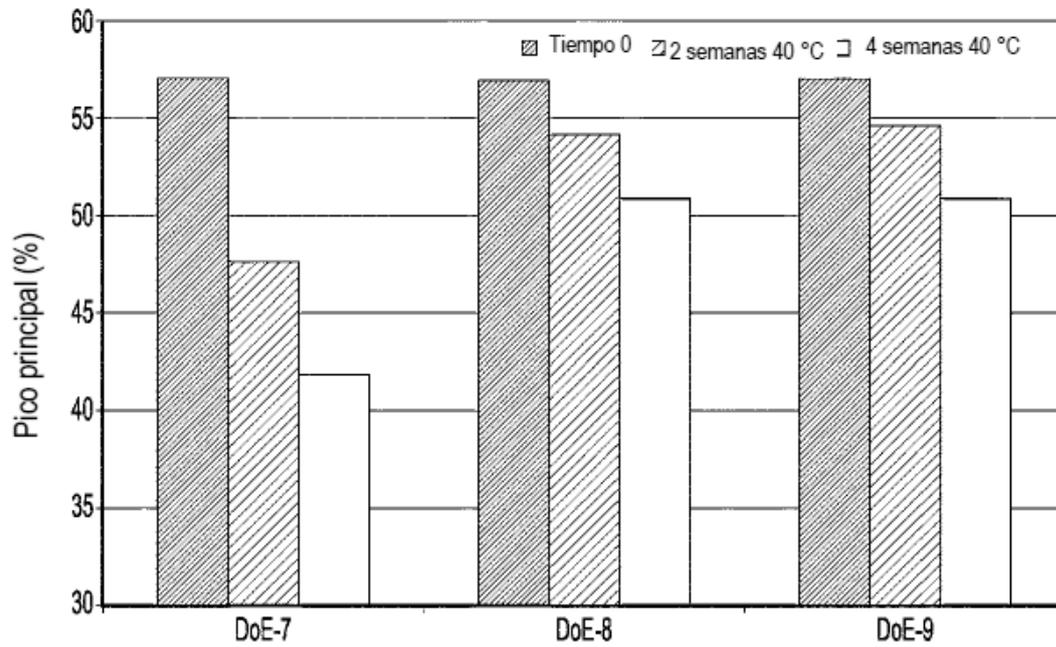


Figura 7

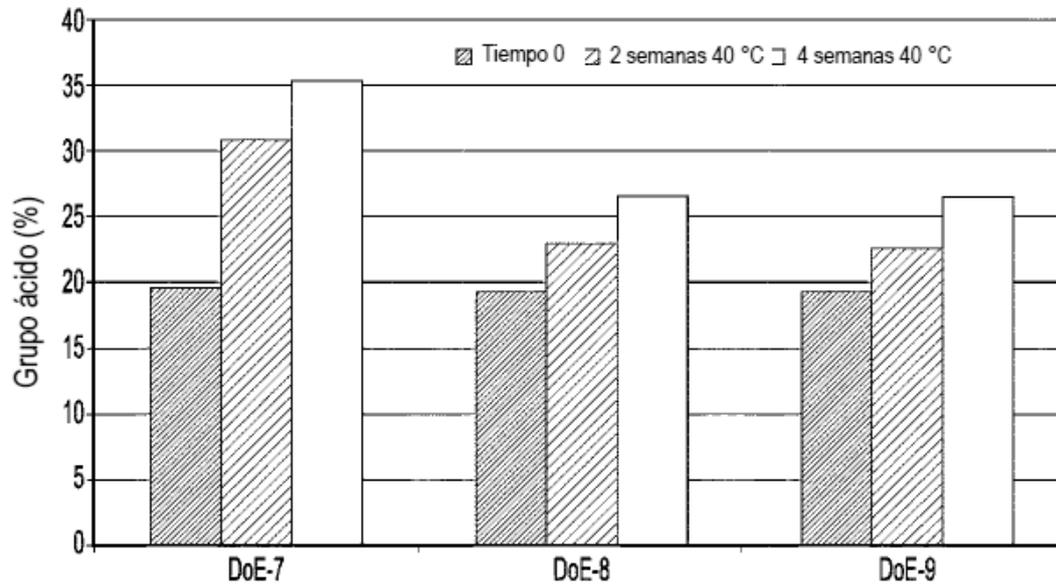


Figura 8

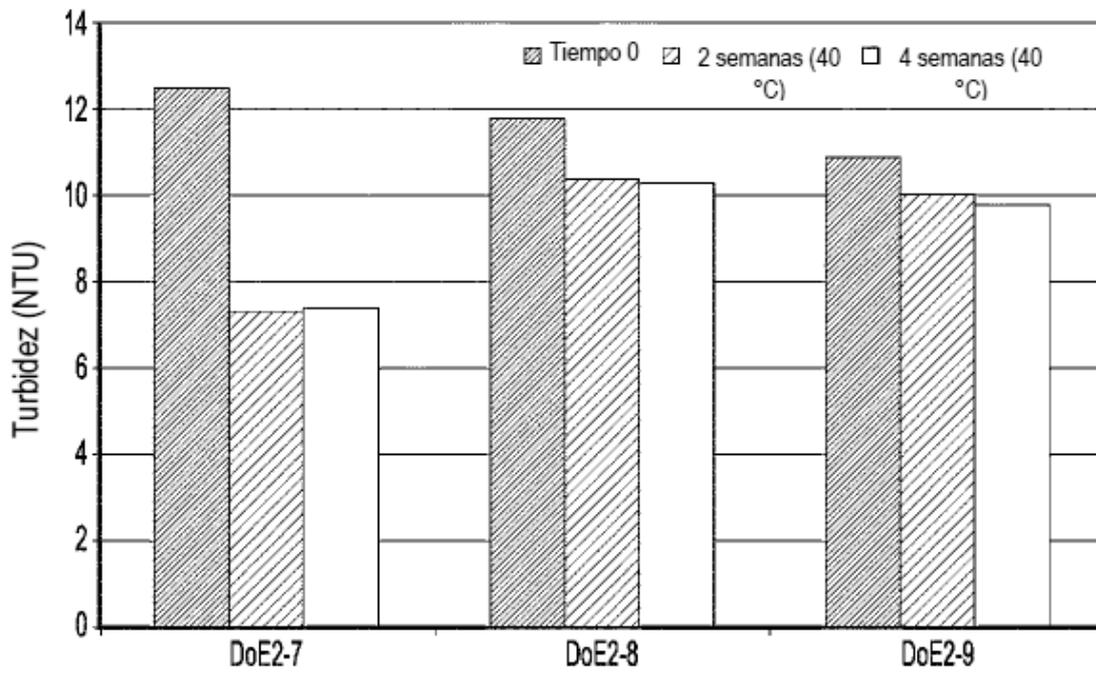


Figura 9

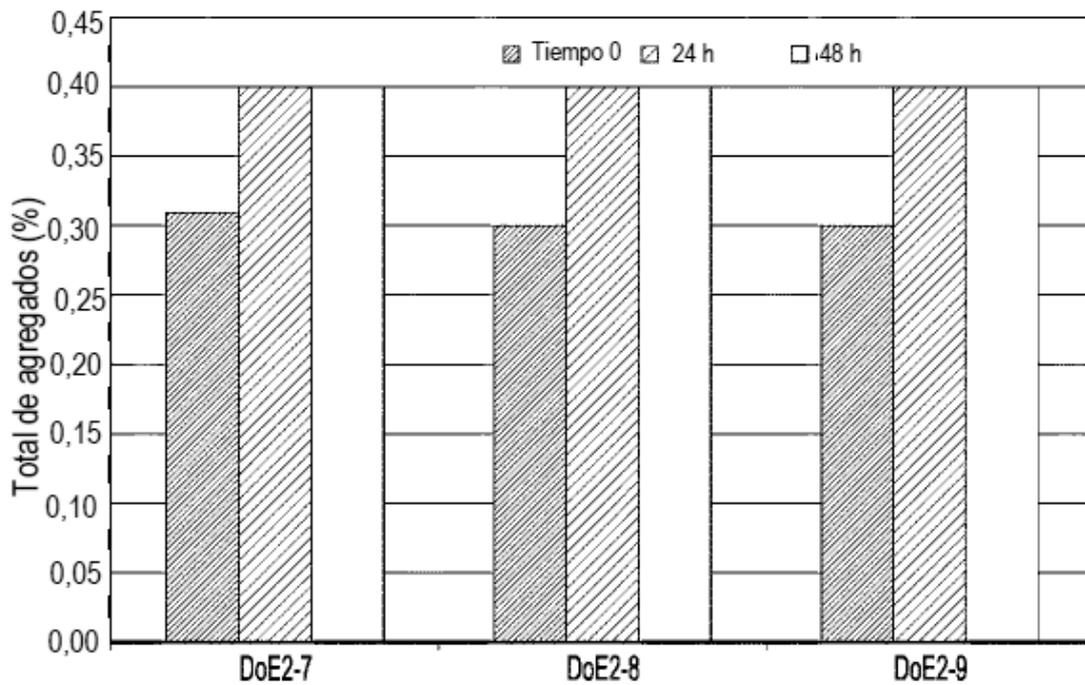


Figura 10

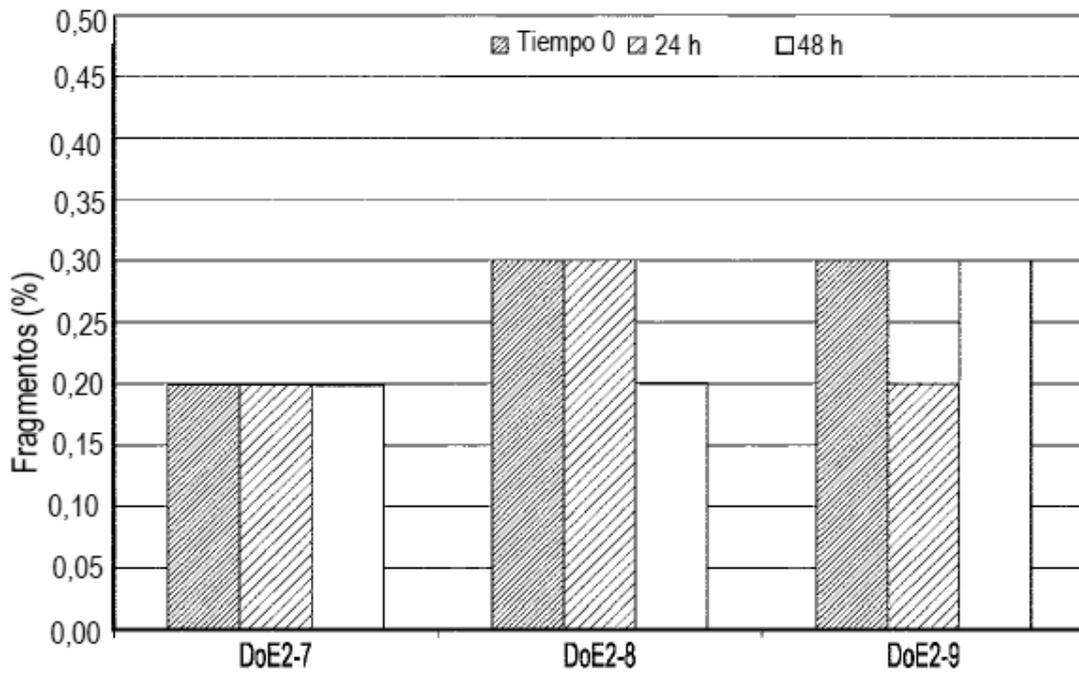


Figura 11

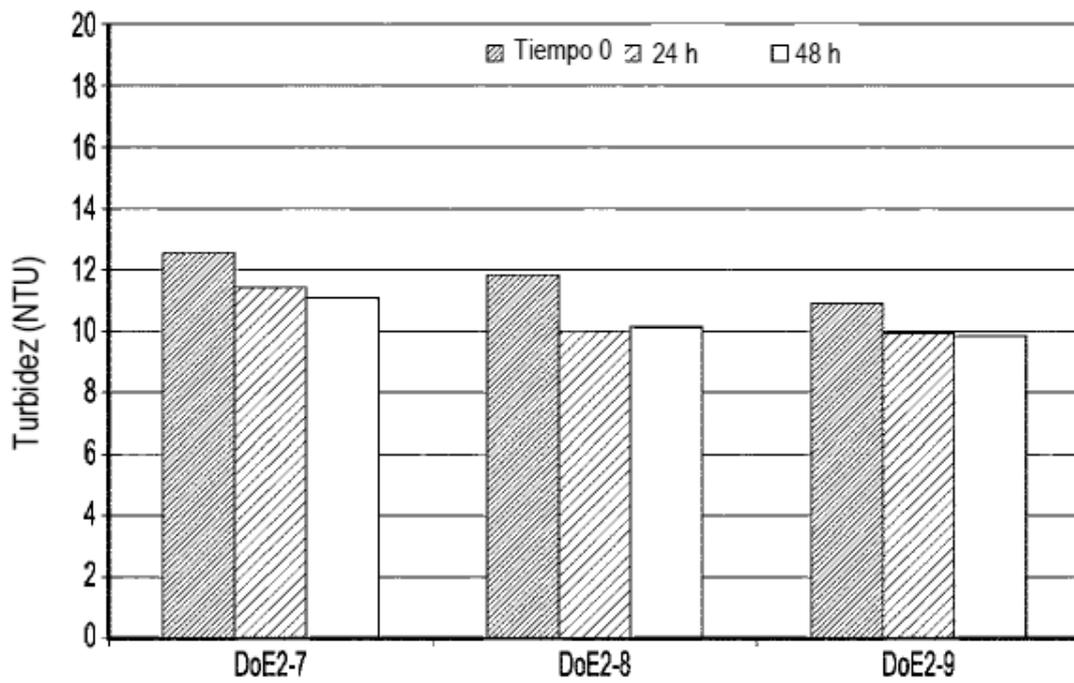


Figura 12

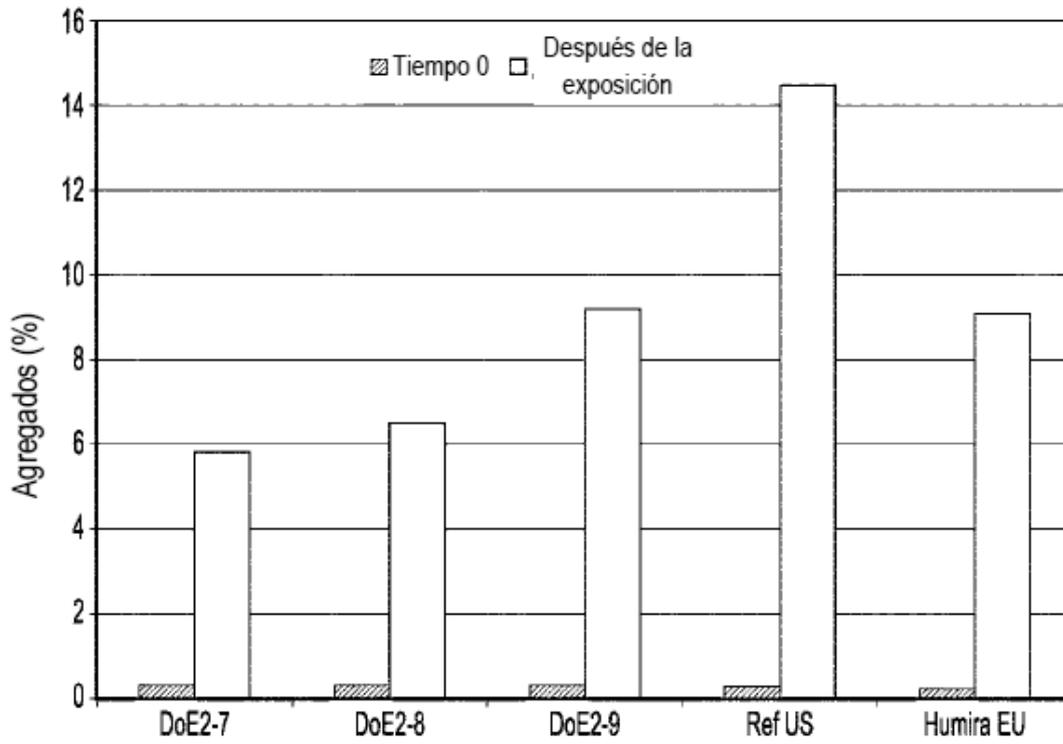


Figura 13

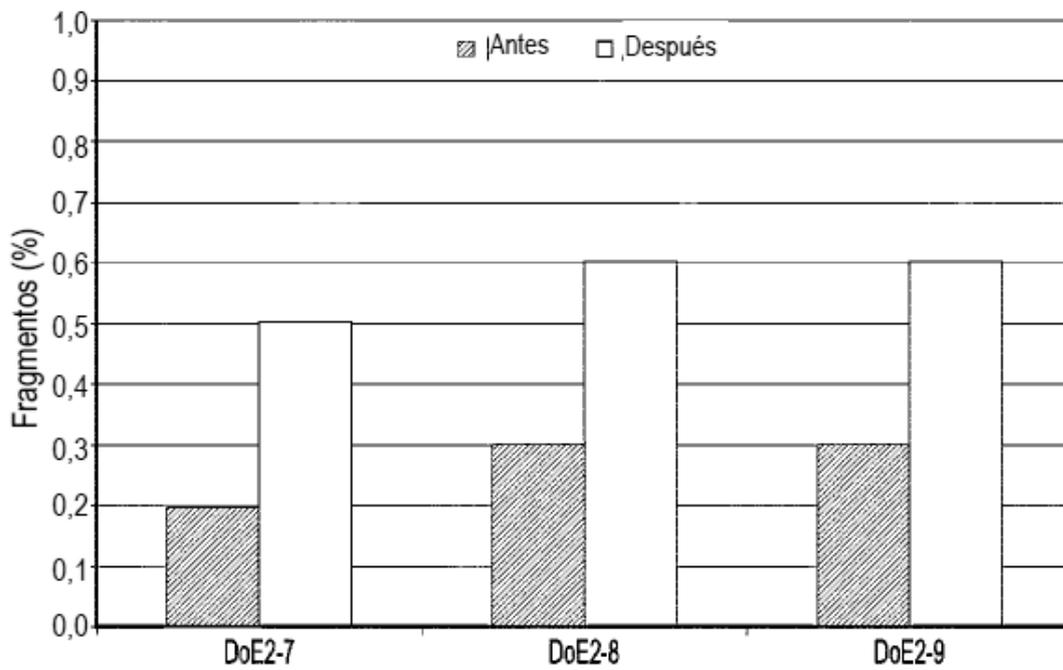


Figura 14

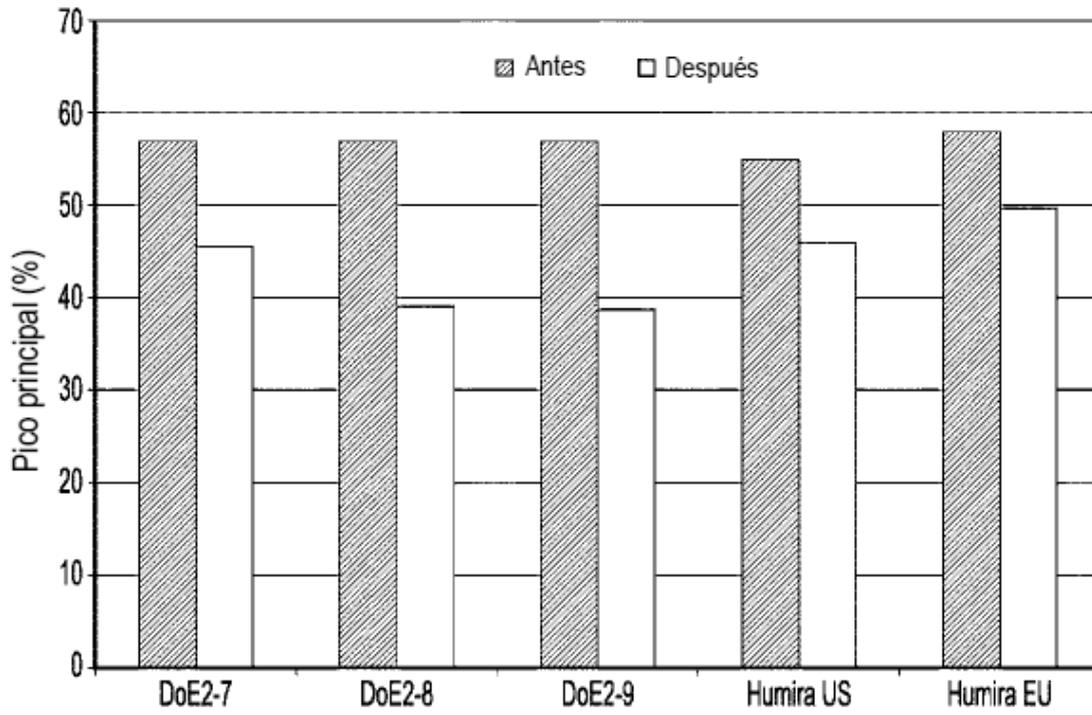


Figura 15

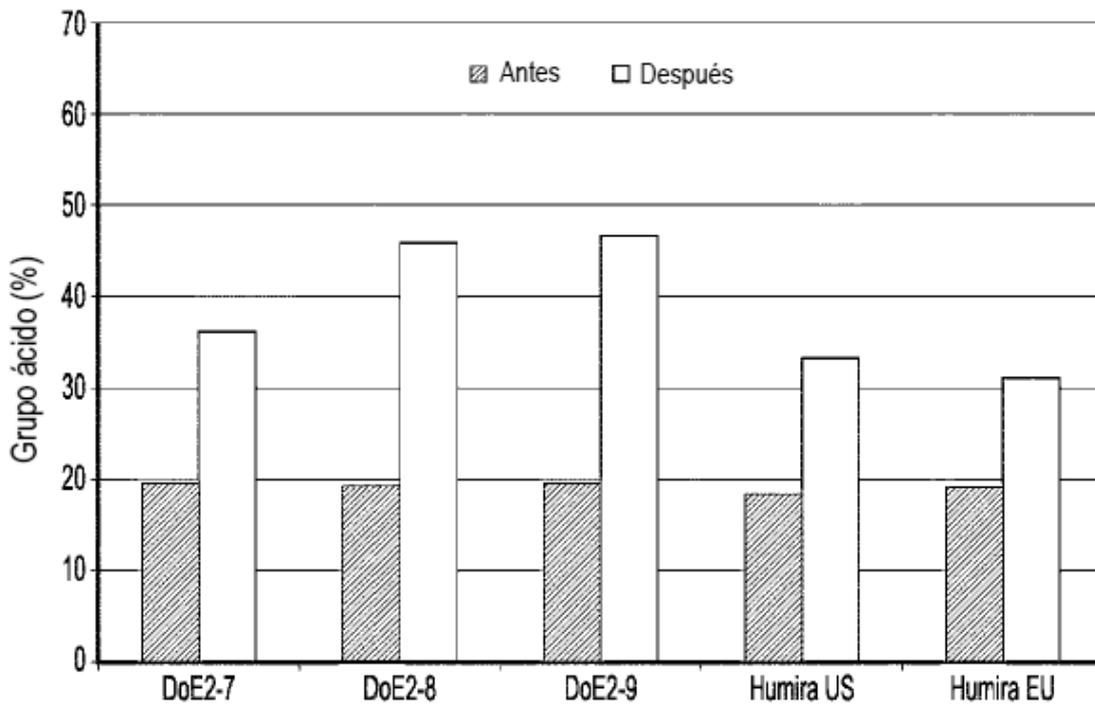


Figura 16

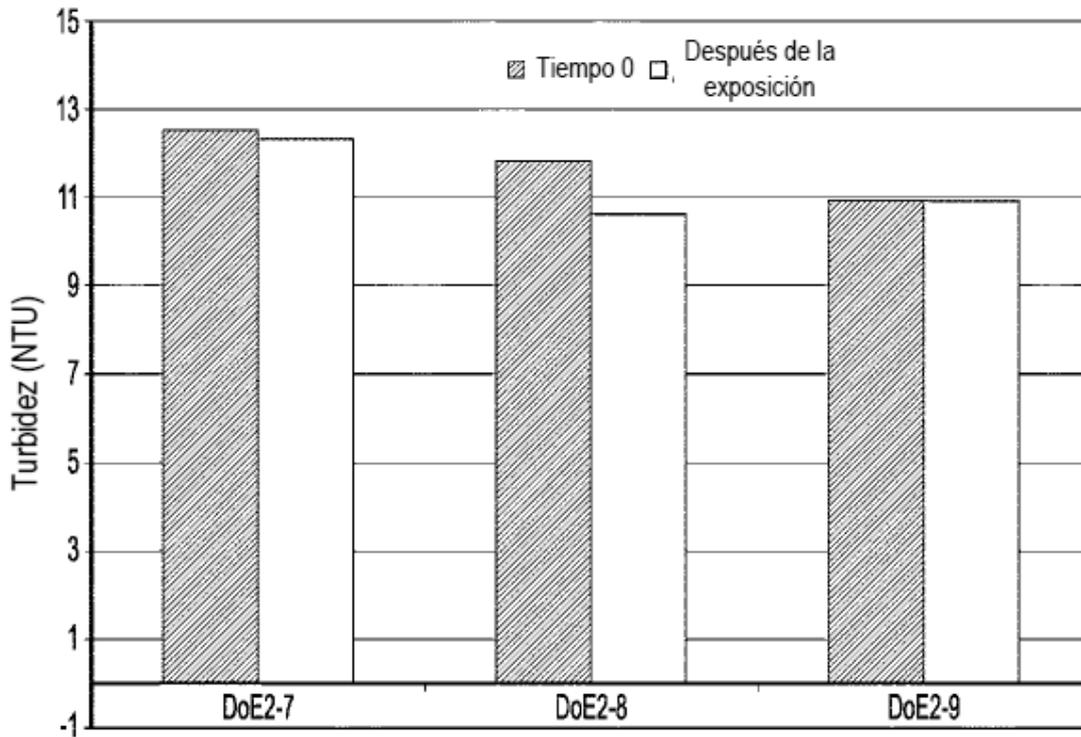


Figura 17

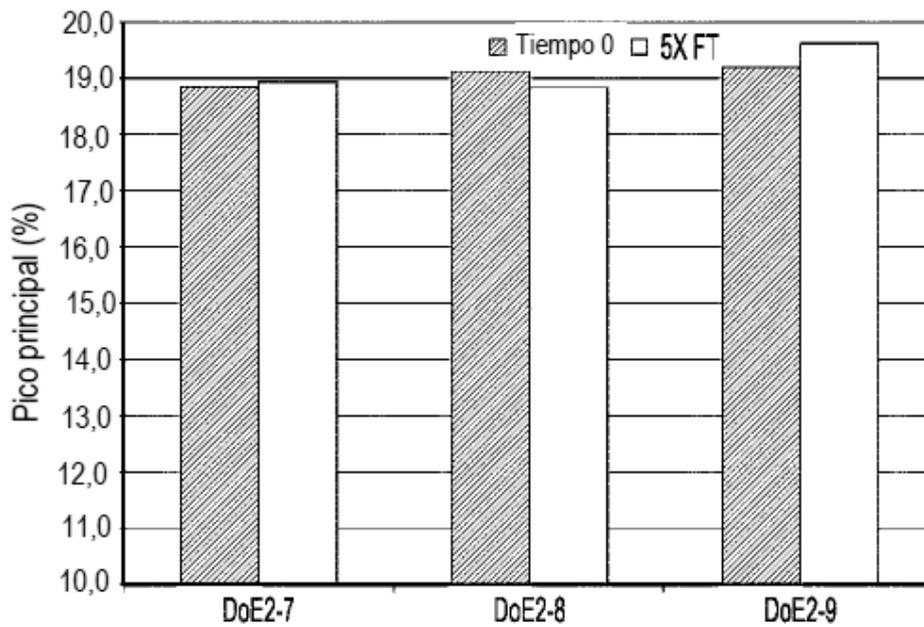


Figura 18

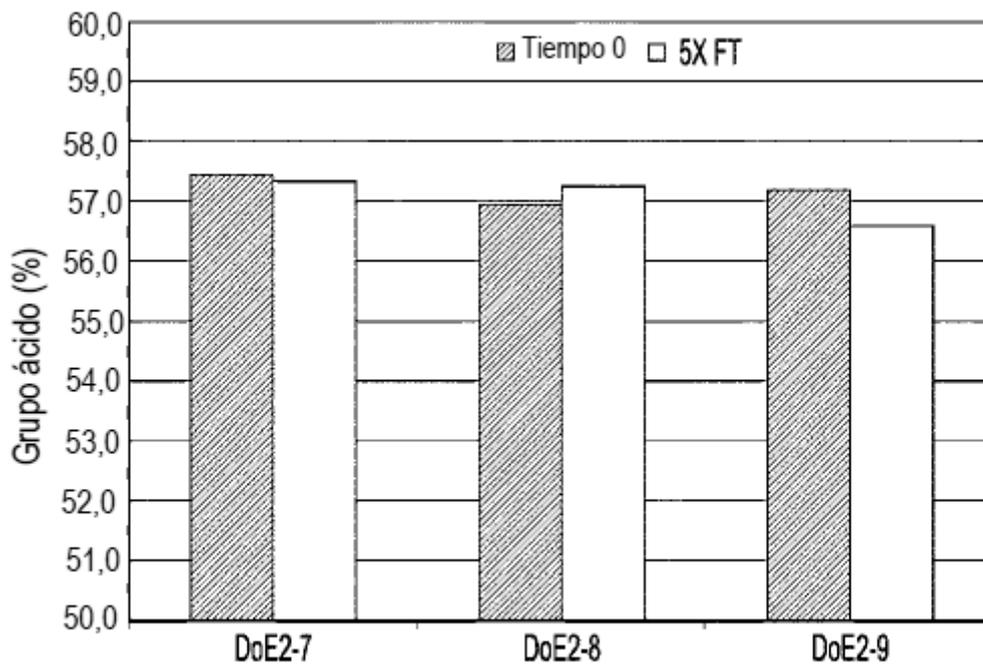


Figura 19

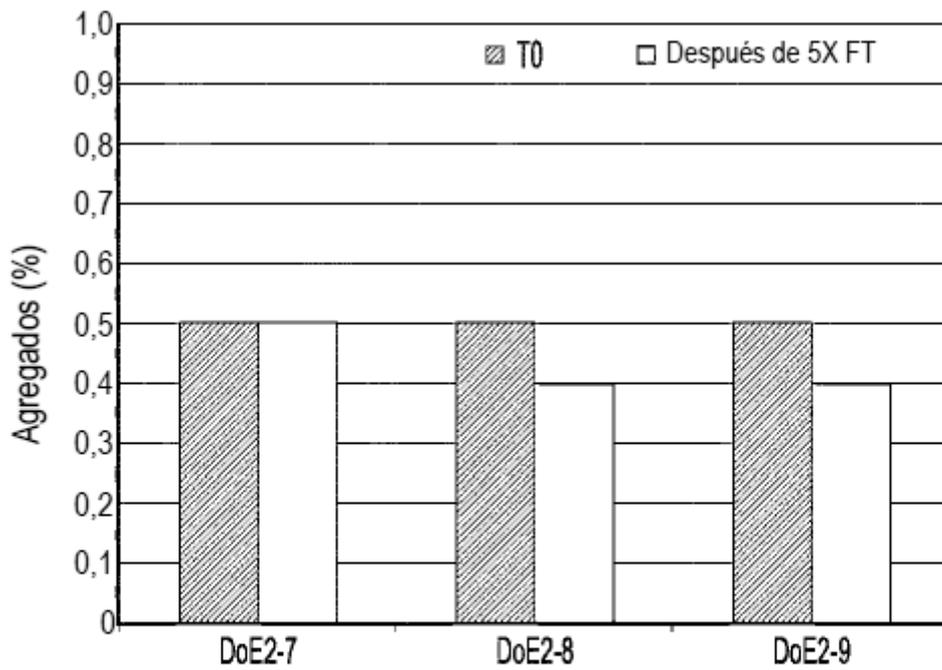


Figura 20

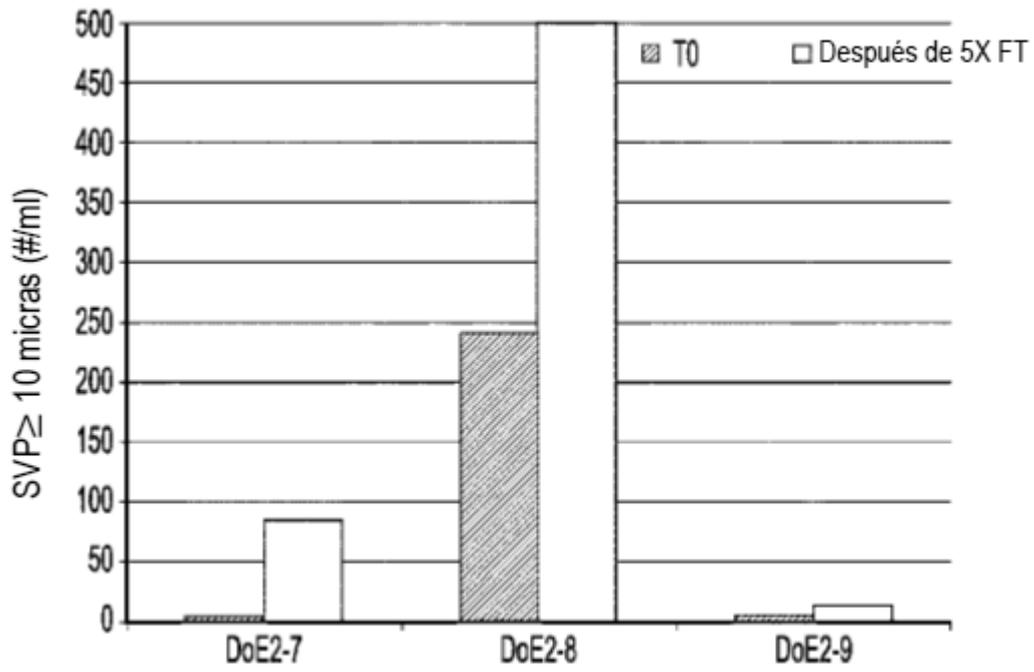


Figura 21

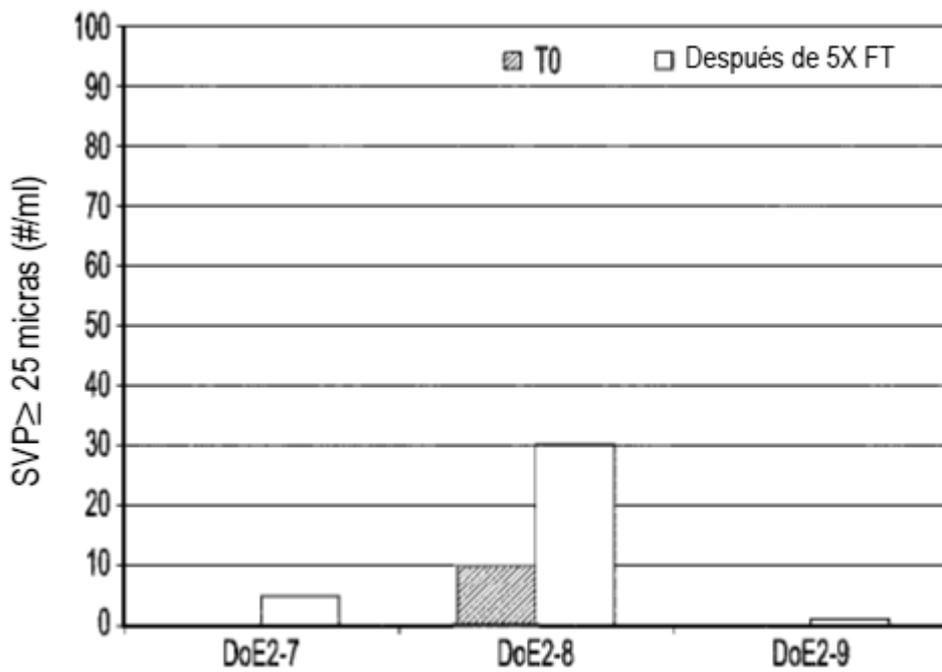


Figura 22