

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 600**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395	(2006.01)
A61K 47/02	(2006.01)
A61K 47/12	(2006.01)
A61K 39/00	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 47/26	(2006.01)
A61K 9/19	(2006.01)
C07K 16/24	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.05.2015 PCT/EP2015/060816**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.11.2015 WO15177057**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2015 E 15722541 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 3145487**

54 Título: **Composición farmacéutica líquida**

30 Prioridad:

23.05.2014 EP 14169753

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

26.10.2018

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

ES 2 687 600 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 formulación de proteína novedosa. 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 utilizando la composición y/o empaque.

Antecedentes

15 El tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias relacionadas con el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), tales como artritis reumatoide, psoriasis y otras enfermedades autoinmunitarias, se ha logrado mediante el 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- α humano con el fin de evitar que active los receptores del TNF, por lo tanto regulando a la baja las respuestas inflamatorias asociadas con 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.

25 El adalimumab se suministra generalmente a un paciente mediante inyección subcutánea, y por lo tanto se proporciona en forma líquida, normalmente en empaques tales como frascos, jeringas precargadas o "dispositivos de pluma" precargados. Los dispositivos de pluma disponibles comercialmente (HUMIRA® Pen) generalmente incluyen una jeringa de vidrio precargada de 1 mL, precargada con 0.8 ml de una formulación estéril de 40 mg de Adalimumab (véase a continuación), con una aguja fija (ya sea de caucho natural gris o versión libre de látex) y una cubierta de aguja. Las formulaciones comerciales (HUMIRA®) de Adalimumab contienen los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Cantidad por recipiente (mg) (volumen de llenado = 0.8 mL)	Cantidad (mg/mL)
Adalimumab	40	50
Monohidrato de Ácido Cítrico	1.04	1.3
Dihidrato de Fosfato de Sodio Dibásico	1.22	1.53
Manitol	9.6	12
Dihidrato de fosfato de sodio monobásico	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 pH a 5.2	q.b. para ajustar pH a 5.2

30 El Adalimumab, y su método de fabricación, se describe en el documento WO97/29131 (BASF) como D2E7, y en otro lugar en la técnica.

Aunque la formulación comercial de Adalimumab anteriormente mencionada es estable (por lo menos hasta cierto punto), el anticuerpo relevante puede ser inestable durante períodos prolongados o bajo condiciones de estrés, impidiendo de esta manera el almacenamiento prolongado de dichas formulaciones. Dicha degradación de la formulación se puede deber a una variedad de factores, que incluyen:

- Efectos físicos, tales como:
 - 40 ○ Inhibición inadecuada de agregación de las moléculas de proteína relevantes (una función supuestamente atendida por Tween-80);
 - Inhibición inadecuada de precipitación;
 - 45 ○ Inhibición inadecuada de adsorción de las moléculas de proteína relevantes en la interfaz de agua y aire o en la superficie de contacto de cualquier material de empaque (una función supuestamente atendida por Tween-80);
 - Regulación inadecuada de la presión osmótica (una función supuestamente servida por manitol);
- 50 • Efectos químicos, tales como:
 - Regulación inadecuada de oxidación (una función supuestamente servida por manitol y potencialmente no determinada por Tween-80, que puede promover la oxidación de enlaces dobles);

- Inhibición inadecuada de fotooxidación;
- Inhibición inadecuada de la hidrólisis de enlaces éster que conduce a la formación de productos de ácido, aldehído y peróxido, afectando de esta manera la estabilidad del anticuerpo;
- 5 ○ Estabilización inadecuada y mantenimiento del pH;
- Inhibición inadecuada de la fragmentación de proteínas;
- 10 ○ Inhibición inadecuada del despliegue de proteínas;

Cualquiera, algunos o todos los factores anteriores pueden dar lugar a un fármaco no viable (que puede no ser seguro para uso en tratamientos médicos) o a un fármaco cuya viabilidad es variable e impredecible, especialmente en vista de las tensiones variables (agitación, calor, luz) diferentes tandas de productos farmacéuticos pueden estar expuestos durante fabricación, transporte y almacenamiento.

En términos de estabilización física y química de Adalimumab, la compleja gama de componentes dentro de las formulaciones comerciales anteriormente mencionadas parece funcionar por debajo de las expectativas, especialmente en vista de la gran cantidad de componentes. Aunque esta combinación particular de excipientes representa indudablemente un “delicado equilibrio” (dada la interacción entre diversos factores técnicos) y fue el resultado de una extensa investigación y desarrollo, en vista del riesgo de bajo rendimiento, es cuestionable si existe dicha cantidad tan grande de diferentes excipientes está justificada, especialmente dado que esto inevitablemente aumenta las cargas de procesamiento y costes, los riesgos de toxicidad y riesgos de interacciones perjudiciales entre los componentes que podrían comprometer la formulación. Incluso si no se pudiera superar el rendimiento general de las formulaciones comerciales, una formulación alternativa que tenga un rendimiento comparativo pero que contenga pocos componentes representaría un reemplazo altamente deseable para las formulaciones comerciales, por lo menos por las razones anteriormente mencionadas.

Con el fin de garantizar el rendimiento clínico reproducible de un producto farmacéutico basado en proteínas, dichos productos deben permanecer en una forma estable y constante a lo largo del tiempo. Está bien establecido que las alteraciones moleculares pueden ocurrir durante cada etapa del proceso de fabricación, incluso 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 resulta en un cambio indeseable en la identidad, resistencia o pureza del producto. Algunos de dichos problemas se describen más arriba.

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

Por lo tanto, subsiste la necesidad de proporcionar formulaciones líquidas alternativas o mejoradas de adalimumab. Deseablemente, cualquier nueva formulación resolvería por lo menos uno de los problemas anteriormente mencionados y/o por lo menos un problema inherente a la técnica anterior, y puede resolver de manera adecuada dos o más de dichos problemas. Deseablemente, el (los) problema(s) de la técnica anterior se pueden resolver al tiempo que se reduce la complejidad de la formulación.

Resumen de la invención

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

- (a) adalimumab;
 - (b) un agente de tamponamiento de acetato (o sistema de tampón de acetato);
 - (c) un estabilizador de azúcar, en el que el estabilizador de azúcar es un disacárido no reductor seleccionado del grupo que incluye trehalosa y sacarosa; y
 - (d) polisorbato 80; y
- en la que la composición:
- tiene un pH entre 5.0 y 5.5;
 - es ya sea libre de arginina o comprende arginina en una concentración de a lo sumo 0.1 mM;

- es ya sea libre de agentes de tamponamiento de fosfato o comprende un sistema de tampón de fosfato en una concentración de a lo sumo 0.1 mM;
 - es ya sea libre de aminoácidos o comprende uno o más aminoácidos en una concentración (colectiva) de a lo sumo 0.1 mM; y
 - es ya sea libre de surfactantes, con la excepción de polisorbato 80, o comprende uno o más de los surfactantes que excluyen polisorbato 80 en una concentración colectiva de a lo sumo 0.001 mM.
- De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un dispositivo de suministro de fármaco como se establece en la reivindicación adjunta 14. 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 líquida para uso como se establece en la reivindicación adjunta 15. Esta composición farmacéutica líquida es la misma como la composición farmacéutica acuosa mencionada anteriormente y es para uso en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis crónica moderada a severa y/o artritis idiopática juvenil.
- El Adalimumab incluye de forma adecuada cualquier biosimilar del mismo. La composición farmacéutica acuosa opcionalmente comprende (o excluye) uno cualquiera o más de los componentes adicionales definidos en este documento en una relación con una composición farmacéutica líquida (por ejemplo que incluye surfactante, que excluye arginina, etc.), opcionalmente en cualquier cantidad, concentración, o forma estipulada en este documento; y en la que la composición opcionalmente exhibe cualquiera de uno o más parámetros o propiedades dadas en este documento en una relación con una composición farmacéutica líquida (por ejemplo pH, osmolalidad, agregación, fragmentación, despliegue de proteínas, turbiedad, etc.).
- El dispositivo de suministro de fármaco (por ejemplo jeringa precargada o pluma, o bolsa intravenosa) comprende una composición farmacéutica líquida como se define en este documento.
- Cualquier característica, que incluye 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 se llevan a cabo las realizaciones de la misma, ahora se hace referencia, a modo de ejemplo, a los siguientes dibujos esquemáticos, en los que:
- La Figura 1 es un diagrama de barras que muestra el contenido de proteína (mg/mL), según se determina por OD, de las formulaciones DoE1 (del Ejemplo 1), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® comparadoras), en un punto de partida arbitrario (barras azules, tiempo = 0) y después de 4 semanas (barras rojas) de las formulaciones que se calientan a 40°C.
- La Figura 2 es un diagrama de barras que muestra el % de agregación, según se determina por SE-HPLC, de las formulaciones DoE1 (del Ejemplo 1), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® comparadoras), en un punto de partida arbitrario (barras azules, tiempo = 0) y después de ambas 2 semanas (barras verdes) y 4 semanas (barras de color naranja) de las formulaciones que se calientan a 40°C.
- La Figura 3 es un diagrama de barras que muestra el % de fragmentación, según se determina por un Bioanalizador, de las formulaciones DoE1 (del Ejemplo 1), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® comparadoras), en un punto de partida arbitrario (barras azules oscuras, tiempo = 0) y después de ambas 2 semanas (barras rosadas) y 4 semanas (barras azules claras) de las formulaciones que se calientan a 40°C.
- La Figura 4 es un diagrama de barras que muestra la temperatura de despliegue (°C), según se determina por DSF, de las formulaciones DoE1 (del Ejemplo 1), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® comparadoras).
- La Figura 5 es un diagrama de barras que muestra el % de agregación, según se determina por SE-HPLC, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® comparadoras), en un punto de partida arbitrario (barras rojas, tiempo = 0) y después de ambas 2 semanas (barras verdes) y 4 semanas (barras púrpura) de las formulaciones que se calientan a 40°C.
- La Figura 6 es un diagrama de barras que muestra el % de fragmentación, según se determina por un Bioanalizador, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA®

comparadoras), en un punto de partida arbitrario (barras azules, tiempo = 0) y después de ambas 2 semanas (barras rojas) y 4 semanas (barras verdes) de las formulaciones que se calientan a 40°C.

5 La Figura 7 es un diagrama de barras que muestra el perfil principal de isoformas pico, según se determina por análisis iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de partida arbitrario (barras azules, tiempo = 0) y después de ambas 2 semanas (barras rojas) y 4 semanas (barras verdes) de las formulaciones que se calientan a 40°C.

10 La Figura 8 es un diagrama de barras que muestra el perfil de las isoformas del pico del grupo ácido, según se determina por análisis iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de partida arbitrario (barras azules, tiempo = 0) y después de ambas 2 semanas (barras rojas) y 4 semanas (barras verdes) de las formulaciones que se calientan a 40°C.

15 La Figura 9 es un diagrama de barras que muestra la turbiedad, según se determina por Nefelometría, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de partida arbitrario (barras azules, tiempo = 0) y después de ambas 2 semanas (barras rojas) y 4 semanas (barras verdes) de las formulaciones que se calientan a 40°C.

20 La Figura 10 es un diagrama de barras que muestra el % de agregación, según se determina por SE-HPLC, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de partida arbitrario (barras azules, tiempo = 0) y después de ambas 24 horas (barras rojas) y 48 horas (barras verdes) de las formulaciones que se agitan mecánicamente (agitación).

25 La Figura 11 es un diagrama de barras que muestra el % de fragmentación, según se determina por un Bioanalizador, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de partida arbitrario (barras azules, tiempo = 0) y después de ambas 24 horas (barras rojas) y 48 horas (barras verdes) de las formulaciones que se agitan mecánicamente (agitación).

La Figura 12 es un diagrama de barras que muestra la turbiedad, según se determina por Nefelometría, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de partida arbitrario (barras azules, tiempo = 0) y después de ambas 24 horas (barras rojas) y 48 horas (barras verdes) de las formulaciones que se agitan mecánicamente (agitación).

30 La Figura 13 es un diagrama de barras que muestra el % de agregación, según se determina por SE-HPLC, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® comparadoras), antes de exposición a luz (barras azules, tiempo = 0) y después de exposición de luz de 7 horas a 765 W/m² (barras rojas).

35 La Figura 14 es un diagrama de barras que muestra el % de fragmentación, según se determina por un Bioanalizador, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) antes de exposición a luz (barras azules, tiempo = 0) y después de exposición de luz de 7 horas a 765 W/m² (barras rojas).

40 La Figura 15 es un diagrama de barras que muestra el perfil principal de isoformas pico, según se determina por análisis iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® comparadoras), antes de exposición a luz (barras azules, tiempo = 0) y después de exposición de luz de 7 horas a 765 W/m² (barras rojas).

45 La Figura 16 es un diagrama de barras que muestra el perfil de las isoformas del pico del grupo ácido, según se determina por análisis iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® comparadoras), antes de exposición a luz (barras azules, tiempo = 0) y después de exposición de luz de 7 horas a 765 W/m² (barras rojas).

50 La Figura 17 es un diagrama de barras que muestra la turbiedad, según se determina por Nefelometría, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) antes de exposición a luz (barras azules, tiempo = 0) y después de exposición de luz de 7 horas a 765 W/m² (barras rojas).

55 La Figura 18 es un diagrama de barras que muestra el perfil principal de isoformas pico, según se determina por análisis iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) antes de (barras azules, tiempo = 0) y después de m² (barras rojas) cinco ciclos de congelación-descongelación (-80°C → temperatura ambiente).

60 La Figura 19 es un diagrama de barras que muestra el perfil de las isoformas del pico del grupo ácido, según se determina por análisis iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) antes de (barras azules, tiempo = 0) y después de m² (barras rojas) cinco ciclos de congelación-descongelación (-80°C → temperatura ambiente).

65 La Figura 20 es un diagrama de barras que muestra el % de agregación, según se determina por SE-HPLC, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® comparadoras) antes de (barras azules, tiempo = 0) y después de m² (barras rojas) cinco ciclos de congelación-descongelación (-80°C → temperatura ambiente).

La Figura 21 es un diagrama de barras que muestra la concentración numérica (#/mg) de partículas subvisibles con un tamaño de partícula menor de o igual a 10 micras, según se determina por análisis de conteo de partículas subvisibles, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) antes de (barras azules, tiempo = 0) y después de m² (barras rojas) cinco ciclos de congelación-descongelación (-80°C → temperatura ambiente).

La Figura 22 es un diagrama de barras que muestra la concentración numérica (#/mg) de partículas subvisibles con un tamaño de partícula menor de o igual a 25 micras, según se determina por análisis de conteo de partículas subvisibles, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) antes de (barras azules, tiempo = 0) y después de m² (barras rojas) cinco ciclos de congelación-descongelación (-80°C → temperatura ambiente).

Descripción detallada de la invención

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en la especificación y las reivindicaciones tienen los siguientes significados que se establecen a continuación.

Las referencias en este documento a "adalimumab" incluyen la sustancia de fármaco originadora (que está disponible comercialmente), adalimumab como se define en el documento WO97/29131 (BASF) (particularmente D2E7 en la misma) y en cualquier otro lugar en la técnica, y también biosimilares de los mismos. D2E7 del documento WO97/29131 "tiene un dominio de CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 y un dominio CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4". Preferiblemente, el anticuerpo D2E7 tiene una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2. El documento WO97/29131 proporciona detalles de cada uno de estos listados de secuencias. Las referencias en este documento a "adalimumab" pueden incluir biosimilares que, por ejemplo, pueden compartir por lo menos 75%, de forma adecuada por lo menos 80%, de forma adecuada por lo menos 85%, de forma adecuada por lo menos 90%, de forma adecuada por lo menos 95%, de forma adecuada por lo menos 96%, de forma adecuada por lo menos 97%, de forma adecuada por lo menos 98% o aún más de forma adecuada por lo menos 99% de identidad de secuencia de proteína con una cualquiera de las secuencias de proteínas divulgadas en ya sea el documento WO97/29131 (especialmente en una relación con D2E7) o en otra parte en una relación con "adalimumab". Alternativamente o adicionalmente, las referencias en este documento a "adalimumab" pueden incluir biosimilares que exhiben por lo menos 75%, de forma adecuada por lo menos 80%, de forma adecuada por lo menos 85%, de forma adecuada por lo menos 90%, de forma adecuada por lo menos 95%, de forma adecuada por lo menos 96%, de forma adecuada por lo menos 97%, de forma adecuada por lo menos 98% o aún más de forma adecuada por lo menos 99% de homología de secuencia de proteínas con una cualquiera de las secuencias de proteínas divulgadas en ya sea el documento WO97/29131 (especialmente en una relación con D2E7) o cualquier parte en una relación con "adalimumab". Alternativamente o adicionalmente, un biosimilar puede tener un perfil de glicosilación (ligeramente) diferente, incluso si la secuencia de proteínas es sustancialmente la misma o diferente en la medida especificada anteriormente.

El término "biosimilar" (también conocido como productos biológicos de seguimiento) es bien conocido en la técnica, y el experto apreciaría fácilmente cuando una sustancia farmacéutica se consideraría un biosimilar de adalimumab. Adicionalmente, dichos "biosimilares" tendrían que ser aprobados oficialmente como "biosimilares" para la comercialización antes de que dicho "biosimilar" se venda en el mercado abierto. El término "biosimilar" generalmente se utiliza para describir versiones posteriores (generalmente de una fuente diferente) de "productos biofarmacéuticos innovadores" ("biológicos" cuya sustancia farmacéutica es producida por un organismo vivo o derivada de un organismo vivo o mediante ADN recombinante o de metodologías de expresión génica controlada) que previamente han recibido autorización de comercialización. Dado que los productos biológicos tienen un alto grado de complejidad molecular y son generalmente sensibles a los cambios en los procesos de fabricación (por ejemplo, si se utilizan estirpes celulares diferentes en su producción), y dado que los fabricantes de seguimiento posteriores generalmente no tienen acceso al clon molecular del originador, banco celular, conocimiento con respecto al proceso de fermentación y purificación, ni a la propia sustancia farmacéutica activa (solo el producto farmacéutico comercializado innovador), es poco probable que cualquier "biosimilar" sea exactamente el mismo que el producto farmacéutica innovador.

Para los propósitos de diversos cálculos molares (por ejemplo, para relaciones molares entre adalimumab y otro componente de la composición farmacéutica líquida de la invención) el peso molecular de adalimumab se puede tomar como 144190.3 g/mol (peso molecular de referencia) en base a los detalles divulgados en la base de datos CAS para CAS #331731-18-1, el Adalimumab, en donde la fórmula molecular se toma como C₆₄₂₈H₁₉₉₁₂N₁₆₉₄O₁₉₈₇S₄₆. Como tal, una composición farmacéutica líquida que contiene 50 mg/mL de adalimumab se puede considerar una solución de adalimumab 0.347 mM (o 347 μM). Esto no pretende limitar de ningún modo la naturaleza de ningún biosimilar de adalimumab cubierto 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 se debe utilizar de manera adecuada para los propósitos de evaluar si o no dicho biosimilar cae dentro del alcance de cualquier definición molar estipulada con esta especificación. Por lo tanto, se

debe calcular el número de moles en un peso conocido de dicho biosimilar, solo para los propósitos de esta invención, utilizando el peso molecular de referencia anterior.

5 En este documento, el término "tampón" o "solución tampón" se refiere a una solución generalmente acuosa que comprende una mezcla de un ácido (usualmente un ácido débil, por ejemplo, ácido acético, ácido cítrico, forma de imidazolio de histidina) y su base conjugada (por ejemplo, un acetato o sal de 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 muy poco después de la adición de una pequeña cantidad de ácido o base fuerte debido al "efecto de tamponamiento" impartido por el "agente de tamponamiento".

10 En este documento, un "sistema de tampón" comprende uno o más agentes de tamponamiento y/o un conjugado de ácido/base del mismo, y más de manera adecuada comprende uno o más agentes de tamponamiento y un(os) conjugado(s) de ácido/base del mismo, y lo más de manera adecuada comprende solo un agente de tamponamiento y un conjugado de ácido/base del mismo. A menos que se indique lo contrario, cualquier concentración estipulada en este documento en relación con un "sistema de tampón" (es decir, una concentración de tampón) se refiere de manera adecuada a la concentración combinada de los agentes de tamponamiento y/o conjugados de ácido/base del mismo. En otras palabras, las concentraciones estipuladas en este documento en relación con un "sistema de tampón" se refieren de manera adecuada a la concentración combinada de todas las especies de tamponamiento relevantes (es decir, las especies en equilibrio dinámico entre sí, por ejemplo, acetato/ácido acético). Como tal, una concentración dada de un sistema de tampón de acetato generalmente se refiere a la concentración combinada de acetato (o sal(es) de acetato, por ejemplo acetato de sodio) y ácido acético. El pH global de la composición que comprende el sistema de tampón relevante es generalmente un reflejo de la concentración en equilibrio de cada una de las especies de tamponamiento relevantes (es decir, el resto de agentes de tamponamiento a conjugado(s) de ácido/base del mismo).

25 En este documento, el término "agente de tamponamiento" se refiere a un componente ácido o base (usualmente un ácido débil o una base débil) de un tampón o solución tampón. Un agente de tamponamiento ayuda a mantener el pH de una solución dada en o cerca de un valor predeterminado, y los agentes de tamponamiento generalmente se eligen para complementar el valor predeterminado. Un agente de tamponamiento es de manera adecuada un compuesto único que da lugar a un efecto de tamponamiento deseado, especialmente cuando dicho agente de tamponamiento se mezcla con (y de manera adecuada es capaz de intercambio de protones con) una cantidad apropiada (dependiendo del pH predeterminado deseado) de su correspondiente "conjugado de ácido/base", o si la cantidad requerida de su correspondiente "conjugado de ácido/base" se forma in situ, esto se puede lograr al agregar ácido o base fuerte hasta que se alcanza el pH requerido. A modo de ejemplo:

30 Un "agente de tamponamiento" de acetato es de manera adecuada una sal de acetato, por ejemplo, acetato de sodio, de manera adecuada mezclada con su conjugado de ácido/base, ácido acético. Dicho sistema de tampón se puede formar simplemente al mezclar una cantidad dada de acetato de sodio con una cantidad dada de ácido acético. Alternativamente, sin embargo, dicho tampón se puede formar al agregar una cantidad dada de una base, de manera adecuada una base fuerte (por ejemplo, hidróxido de sodio) al ácido acético hasta que se alcanza el pH deseado (y por lo tanto el equilibrio deseado de acetato de sodio/ácido acético). En este documento, salvo que se establezca lo contrario, cualquier concentración dada en relación con un tampón de acetato o un agente de tamponamiento de acetato se refiere de manera adecuada a la concentración combinada del (de los) agente(s) de tamponamiento (por ejemplo acetato de sodio) y/o conjugado(s) de ácido/base de los mismos (por ejemplo, ácido acético). El experto puede calcular fácilmente dichas concentraciones. Dichas concentraciones se pueden calcular por referencia a las concentraciones combinadas de agentes de tamponamiento y conjugado(s) de ácido/base, en los que se forma un sistema de tampón simplemente al mezclar juntos el agente(s) de tamponamiento y conjugado(s) de ácido/base. Alternativamente, cuando se forma un sistema de tampón al mezclar el (los) agentes de tamponamiento o conjugado(s) de ácido/base con un ajustador de pH (por ejemplo, ácido fuerte o base fuerte) para producir una mezcla de cada uno, se pueden calcular de manera adecuada dichas concentraciones por referencia a las cantidades/concentraciones de partida del (de los) agente(s) de tamponamiento o del conjugado de ácido/base, respectivamente. Por ejemplo, cuando se forma un sistema de tampón utilizando una cantidad/concentración conocida de ácido acético que se mezcla con un ajustador de pH (por ejemplo, hidróxido de sodio) hasta que se alcanza el pH deseado, la concentración del sistema de tampón se puede calcular por referencia a la cantidad inicial de ácido acético.

55 En este documento, un "conjugado de ácido/base" se refiere al ácido conjugado o base conjugada (lo que sea relevante a un pH particular -normalmente el ácido conjugado en el contexto de la presente invención) de un "agente de tamponamiento" particular. El conjugado de ácido/base de un agente de tamponamiento de acetato (por ejemplo, acetato de sodio) es, de forma adecuada, ácido acético.

60 En este documento, el término "especie de tamponamiento" se refiere a la especie particular (que excluye cualquier contraaniones o contracciones asociados - es decir, ignorar iones sodio para los sistemas de acetato de sodio/ácido acético) de un sistema de tampón dado que están en equilibrio dinámico con (e intercambio de protones con) uno al otro. Por ejemplo, los aniones de acetato y ácido acético juntos constituyen la "especie de tamponamiento de acetato" de un "sistema de tampón de acetato".

65

Dado que es un tanto difícil definir cantidades (absolutas o relativas) de un sistema de tampón por referencia al peso (ya que el peso total dependerá del pH deseado, lo que afectará la cantidad de contraiones presentes), aquí las cantidades con base en el peso pueden en su lugar, ser determinadas por referencia a un peso teórico de las “especies de tamponamiento” pertinentes. Por lo menos dos especies están presentes en cualquier conjunto dado de “especies de tamponamiento” (en cantidades relativas que solo se pueden determinar por referencia al pH), cada una con un peso molecular diferente (que usualmente difiere en solo 1). Por lo tanto, para permitir cálculos de peso viables y referencias, para los propósitos de esta especificación, el peso de cualquier conjunto dado de “especies de tamponamiento” se da como un peso teórico con base en una sola de las especies de tamponamiento, a saber la más ácida de la especie de tamponamiento (es decir, la forma más protonada a cualquier pH dado). Por lo tanto, el peso de un conjunto dado de “especies de tamponamiento” se cita como el peso de los equivalentes de especies de ácido. A modo de ejemplo, en un sistema de tampón de acetato, la especie de tamponamiento de acetato puede consistir en aniones de acetato (ignorar contracationes) y ácido acético. Por lo tanto, el peso de la “especie de tamponamiento” se calcula como si el ácido acético fuera la única especie presente en el sistema de tampón (a pesar de que el acetato está claramente presente junto con el ácido acético). Por lo tanto, cualquier referencia a una relación de peso o peso que involucre una “especie de tamponamiento de acetato” se refiere de manera adecuada al peso teórico de equivalentes de ácido acético dentro del sistema de tampón. Como tal, cuando se forma una composición al agregar un ajustador de pH (por ejemplo, hidróxido de sodio) a una cantidad fija de ácido acético, el peso original de ácido acético se puede considerar el peso de la “especie de tamponamiento” independientemente del pH final. Alternativamente, si se conoce la concentración (es decir, molaridad) de un sistema de tampón, se puede convertir en un peso de “especie de tamponamiento” por referencia al peso molecular de la forma más ácida de la especie de tamponamiento pertinente (por ejemplo, ácido acético) e ignorando el hecho de que los aniones de acetato también están presentes.

A menos que se indique lo contrario, las referencias en este documento a un “aminoácido” o “aminoácidos”, ya sea específico (por ejemplo, arginina, histidina) o general (por ejemplo, cualquier aminoácido), en el contexto de su presencia o de otra manera dentro de composiciones (especialmente composiciones líquidas farmacéuticas de la invención) se refieren al/a los aminoácido(s) libre(s) correspondiente(s) (independientemente de su estado de protonación y/o forma de sal, aunque las cantidades de consistencia se calculan de manera adecuada por referencia al aminoácido libre per se). Esto puede incluir de manera adecuada aminoácidos naturales y/o artificiales. A menos que se indique lo contrario, dichas referencias no pretenden relacionarse con residuos de aminoácidos covalentemente incorporados como parte de un compuesto más grande (en oposición a una composición que comprende compuestos múltiples), tal como un péptido o proteína (en el que dichos residuos de aminoácidos están unidos por enlaces peptídicos). Como tal, aunque el adalimumab, como proteína, contiene residuos de aminoácidos, no se considera que comprenda ningún “aminoácido(s) libre(s)”. A modo de ejemplo, una composición definida como que está “libre de arginina” no contiene ninguna arginina libre, pero puede incluir una o más proteínas (por ejemplo, adalimumab) que a su vez comprenden residuos de arginina.

A menos que se indique lo contrario, las referencias en este documento a uno o más “aminoácidos”, ya sean específicos o generales, se refieren de manera adecuada a los estereoisómeros L o a un racemato de los mismos, más de manera adecuada L-aminoácidos.

El término “sustancialmente libre”, cuando se utiliza 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 esencialmente no se ha agregado ninguno de dichos componentes. Como se explicó anteriormente, dichas referencias no tienen relación con la presencia de residuo(s) de aminoácidos dentro de una estructura de proteína. Cuando una composición es “sustancialmente libre” de un componente dado, dicha composición comprende de manera adecuada no más de 0.001% en peso de dicho componente, de manera adecuada no más de 0.0001% en peso de dicho componente, de manera adecuada no más de 0.00001% en peso, de manera adecuada no más de 0.000001% en peso del mismo, más de manera adecuada no más de 0.0001 partes por billón (en peso).

El término “completamente libre”, cuando se utiliza 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 ninguno de dichos componentes. Como se explicó anteriormente, dichas referencias no tienen relación con la presencia de residuo(s) de aminoácido dentro de una estructura de proteína.

En este documento, en el contexto de la presente especificación, un “ácido fuerte” es de manera adecuada uno que tiene un pK_a de -1.0 o menos, mientras que un “ácido débil” es de manera adecuada uno que tiene un pK_a de 2.0 o más. En este documento, en el contexto de la presente especificación, una “base fuerte” es de manera adecuada aquella cuyo ácido conjugado tiene un pK_a de 12 o superior (de manera adecuada 14 o superior), mientras que una “base débil” es de manera adecuada una cuyo ácido conjugado tiene un pK_a de 10 o menos.

En este documento, un “estabilizador” se refiere a un componente que facilita el mantenimiento de la integridad estructural del fármaco biofarmacéutico, particularmente durante la congelación y/o liofilización y/o almacenamiento (especialmente cuando está expuesto al estrés). Este efecto estabilizador puede surgir por una variedad de razones, aunque normalmente dichos estabilizadores pueden actuar como osmolitos que se mitigan contra la desnaturalización de proteínas. Los estabilizadores típicos incluyen aminoácidos (es decir, aminoácidos libres que no forman parte de un

- 5 péptido o proteína, por ejemplo, glicina, arginina, histidina, ácido aspártico, lisina) y estabilizadores de azúcar, tales como un poliol de azúcar (por ejemplo, manitol, sorbitol) y/o disacárido (por ejemplo, trehalosa, sacarosa, maltosa, lactosa), aunque las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención incluyen un estabilizador, por lo menos uno de los cuales es un estabilizador de azúcar (es decir, un poliol de azúcar o un disacárido). Más de manera adecuada, el por lo menos un estabilizador de azúcar es un azúcar no reductor (ya sea un poliol de azúcar o un disacárido).
- En este documento, un “azúcar no reductor” es generalmente un azúcar sin fracciones de aldehído o sin la capacidad de formar una fracción de aldehído (por ejemplo, a través de isomería).
- 10 En este documento, un “modificador de tonicidad” o “tonificador” se refiere a un reactivo cuya inclusión dentro de una composición contribuye de manera adecuada (o aumenta) a la osmolalidad y osmolaridad totales de la composición. De manera adecuada, un tonificador, como se utiliza en el presente documento, incluye un agente que funciona para proporcionar una solución similar en características osmóticas a los fluidos fisiológicos.
- 15 En este documento, las referencias a cantidades específicas de un componente dado de una composición, especialmente un agente de tamponamiento, estabilizador, aminoácido, surfactante o tonificador, se refieren de manera adecuada a las cantidades de la forma anhidra pura del componente relevante (o composiciones formadas al utilizar dichas cantidades de la forma anhidra pura), a pesar de que dicho componente se puede utilizar en una forma no anhidra cuando se forma la composición. Las cantidades de cualquier forma no anhidra correspondiente (por ejemplo, monohidratos, dihidratos, etc.) se pueden calcular fácilmente simplemente al utilizar el multiplicador apropiado. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario (según los Ejemplos, en los que las cantidades se relacionan con dihidrato de trehalosa), las cantidades estipuladas en relación con trehalosa se refieren a la forma anhidra de trehalosa (o composiciones formadas utilizando las cantidades/concentraciones estipuladas de trehalosa anhidra), que tiene un peso molecular de 342.296 g/mol, por lo que para calcular la cantidad correspondiente de dihidrato de trehalosa necesaria para formar la misma composición (se debe agregar menos agua) es necesario multiplicar la cantidad estipulada por 378.33/342.296, ya que 378.33 es el peso molecular del dihidrato de trehalosa. El experto entenderá fácilmente cómo ajustar de manera juiciosa la cantidad de diluyente/agua dependiendo de la forma de los componentes utilizados, con el fin de derivar las concentraciones objetivo.
- 20 25 30 En este documento, el término “composición farmacéutica” se refiere a una formulación de un activo farmacéutico que hace que la actividad biológica del ingrediente activo sea terapéuticamente efectiva, pero que no incluye otros ingredientes que son obviamente tóxicos para un sujeto al cual la formulación está destinada a ser administrado.
- 35 En este documento, el término “estable” generalmente se refiere a la estabilidad física y/o estabilidad química y/o estabilidad biológica de un componente, normalmente un activo o composición del mismo, durante la conservación/almacenamiento.
- 40 Se debe apreciar que las referencias a “tratar” o “tratamiento” incluyen profilaxis así como 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 retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un humano que puede estar afectado o predispuesto al estado, trastorno o afección pero aún no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección, (2) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detención, reducción o retraso del desarrollo de la enfermedad o una recaída de la misma (en caso de tratamiento de mantenimiento) o por lo menos un síntoma clínico o subclínico del mismo, o (3) aliviar o atenuar la enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o por lo menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.
- 45 En el contexto de la presente invención, una “cantidad terapéuticamente efectiva” o “cantidad efectiva” del anticuerpo significa una cantidad que es efectiva, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad o trastorno, en un aspecto profiláctico y terapéutico y el anticuerpo es efectivo en el tratamiento de las enfermedades en cuestión.
- 50 La “cantidad terapéuticamente efectiva” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero que se va a tratar.
- 55 El término “TNF- α humano” se refiere a la citoquina humana que existe en una forma secretada de 17 kD y una forma asociada a la membrana de 26 kD, y en una forma biológicamente activa, se podría observar TNF- α como un trímero de molécula de 17 kD unida covalentemente. Su estructura específica se puede encontrar en Pennica, D. et al. (1984) Nature 312: 724-729; Davis, J. M. et al., (1987) Biochemistry 26, 1322-1326; y Jones, E. Y. et al. (1989) Nature 338: 225-228.
- 60 El término “anticuerpo humano recombinante” pretende incluir un anticuerpo humano preparado, expresado, producido o aislado utilizando un método recombinante.
- 65 En este documento, las cantidades estipuladas para los componentes e ingredientes, ya sean especificados en términos de “partes”, ppm (partes por millón), porcentajes (%), por ejemplo, % en peso) o relaciones, están destinados a ser en peso, a menos que se indique lo contrario.

5 Cuando la cantidad o concentración de un componente particular de una composición dada se especifica como un porcentaje en peso (% en peso o % p/p), dicho porcentaje en peso se refiere al porcentaje de dicho componente en peso con respecto al peso total de la composición como entero. Aquellos expertos en la técnica entenderán que la suma de los porcentajes en peso de todos los componentes de una composición (estén o no especificados) será del 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 equilibrio porcentual en peso puede estar opcionalmente compuesto hasta 100% en peso por ingredientes no especificados (por ejemplo, un diluyente, como agua u otros aditivos no esenciales pero adecuados).

10 En este documento, a menos que se indique lo contrario, el término “partes” (por ejemplo, partes en peso, pbw) cuando se utiliza en relación con múltiples ingredientes/componentes, se refiere a relaciones relativas entre dichos ingredientes/componentes múltiples. Expresar las relaciones molares o de peso de dos, tres o más componentes da lugar al mismo efecto (por ejemplo, una relación molar de x, y, y z es $x_1: y_1: z_1$ respectivamente, o un rango $x_1-x_2: y_1-y_2: z_1-z_2$). Aunque en muchas realizaciones las cantidades de componentes individuales dentro de una composición pueden darse como un valor “% en peso”, en realizaciones alternativas cualquiera o todos los valores en % en peso se pueden convertir en partes en peso (o relaciones relativas) para definir una composición de múltiples componentes. Esto es así porque las relaciones relativas entre componentes a menudo son más importantes que las concentraciones absolutas de las mismas en las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención. Cuando una composición que comprende múltiples ingredientes solo se describe en términos de partes en peso (es decir, solo para indicar relaciones relativas de ingredientes), no es necesario estipular las cantidades o concentraciones absolutas de dichos ingredientes (ya sea individual o individualmente) porque las ventajas de la invención se pueden derivar de las relaciones relativas de los ingredientes respectivos más que de sus cantidades o concentraciones absolutas. Sin embargo, en ciertas realizaciones, dichas composiciones consisten esencialmente en o consisten en los ingredientes estipulados y diluyentes (por ejemplo, agua).

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

30 En este documento, cuando se dice que una composición “consiste esencialmente en” un componente particular, dicha composición comprende de manera adecuada por lo menos 70% en peso de dicho componente, de manera adecuada por lo menos 90% en peso de la misma, de manera adecuada por lo menos 95% en peso de la misma, más de manera adecuada por lo menos 99% en peso de la misma. De manera adecuada, una composición que se dice que “consiste esencialmente en” un componente particular consiste en dicho componente excepto por una o más impurezas traza.

35 En este documento, el término “tamaño de partícula” o “tamaño de poro” se refiere respectivamente a la longitud de la dimensión más larga de una partícula o poro dado. Ambos tamaños se pueden medir utilizando un analizador de tamaño de partícula 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) se puede obtener utilizando los protocolos y el equipo descritos en los Ejemplos, que se refiere al recuento de partículas de partículas subvisibles.

45 Composición farmacéutica líquida

La presente invención proporciona una composición farmacéutica líquida, de manera adecuada como se define en este documento y se establece en la reivindicación adjunta 1. La composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, que en sí mismo de manera adecuada incluye cualquier biosimilar del mismo. La composición comprende un agente de tamponamiento de acetato (o un sistema de tampón de acetato). La composición comprende un estabilizador de azúcar. La composición de manera adecuada (sustancialmente o completamente) está libre de arginina o comprende arginina ya sea en una concentración de a lo sumo 0.1 mM, en una relación molar de arginina con agente de tamponamiento de acetato (o un sistema de tampón de acetato) de a lo sumo 1:150, o en una relación en peso de arginina con adalimumab de a lo sumo 1:3000 (es decir menor de o igual a una parte en peso de arginina para cada 3000 partes en peso de agente de tamponamiento de acetato). Alternativamente o adicionalmente, la composición de manera adecuada puede incluir uno cualquiera o más de los componentes adicionales definidos en este documento en una relación con una composición farmacéutica líquida (por ejemplo que incluye surfactante, que excluye arginina, etc.), opcionalmente en cualquier cantidad, concentración, o forma estipulada en este documento; y en la que la composición opcionalmente exhibe cualquiera de uno o más parámetros o propiedades dadas en este documento en una relación con una composición farmacéutica líquida (por ejemplo pH, osmolalidad).

60 Ventajosamente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas líquidas alternativas y mejoradas, que generalmente exhiben mejor estabilidad y viabilidad que aquellas de la técnica anterior. Como se ilustra en este documento (véase Ejemplos), las formulaciones farmacéuticas líquidas de la presente invención tienen características comparables o mejoradas cuando se comparan con las formulaciones convencionales de adalimumab, por ejemplo la formulación comercialmente disponible Humira®, cuando se somete a diferentes condiciones de estrés (térmica,

mecánica y luz). Su rendimiento también es generalmente comparable o mejor que muchas otras formulaciones comparativas que fueron sometidas a las mismas pruebas de estrés. Dado que estas condiciones de estrés son altamente representativas del tipo de estrés al que se someten dichas formulaciones durante la fabricación, transporte y almacenamiento, proporcionan una excelente indicación de las ventajas de la invención. Se consideró sorprendente que dicho buen rendimiento de estabilidad se puede lograr utilizando formulaciones menos complejas con menos excipientes en vista de las enseñanzas generales de la técnica anterior.

Adalimumab

El Adalimumab, que está comercialmente disponible en formulaciones de HUMIRA®, y su método de fabricación, se describe en el documento WO 97/29131 (BASF) como D2E7, y en otro lugar en la técnica. Se describe como que tiene “un dominio CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 y un dominio CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4” (WO97/29131). Adicionalmente, el anticuerpo D2E7 se describe como que tiene una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 (WO97/29131).

Las indicaciones médicas y la función del adalimumab, se han dilucidado anteriormente.

En el contexto de la invención “adalimumab” incluye biosimilares, como se definió en este documento anteriormente, y el experto apreciaría fácilmente el alcance del término “adalimumab” en el contexto de la invención.

En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab a una concentración desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 150 mg/ml, de manera adecuada desde aproximadamente 25 hasta 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 realización, el adalimumab está presente a una concentración desde aproximadamente 45 hasta aproximadamente 55 mg/ml. En una realización, el adalimumab está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml.

Tampón, Agente de tamponamiento, y pH

La composición farmacéutica líquida es una solución tamponada cuyo pH se estabiliza por un agente de tamponamiento (o un sistema de tampón), de manera adecuada en combinación con un conjugado de ácido/base del agente de tamponamiento. Como tal, la composición farmacéutica líquida comprende un agente de tamponamiento como se define en este documento. Preferiblemente, la composición farmacéutica líquida adicionalmente comprende un conjugado de ácido/base, en el que dicho conjugado de ácido/base corresponde al ácido conjugado o base conjugada del agente de tamponamiento, dependiendo de si el agente de tamponamiento es en sí mismo una base o ácido respectivamente. Colectivamente, el agente de tamponamiento y su conjugado de ácido/base se pueden considerar un “sistema de tampón”. La composición farmacéutica líquida de esta manera de manera adecuada comprende un “sistema de tampón” (de manera adecuada que comprende un agente de tamponamiento(s) y un conjugado de ácido/base(s) del mismo), y cualesquier concentraciones estipuladas en una relación con el sistema de tampón en general se refieren a las concentraciones combinadas del agente de tamponamiento(s) y cualquier conjugado de ácido/base(s) del mismo. Cualquier “sistema de tampón” de manera adecuada comprende un ácido débil y una base débil (véase definiciones anteriores).

De manera adecuada, el agente de tamponamiento es un agente de tamponamiento de acetato. De manera adecuada el agente de tamponamiento de acetato es una sal de acetato, que comprende de manera adecuada acetato aniónico (es decir AcO⁻) y uno o más contracciones farmacéuticamente aceptables. Una sal de acetato adecuada puede incluir una sal de acetato de metal (por ejemplo un acetato de metal alcalino o un acetato de metal alcalinotérreo), o sal de acetato no metálica (por ejemplo acetato de amonio, acetato de trietilamonio). En una realización particular, el agente de tamponamiento (y la sal de acetato) es acetato de sodio.

De manera adecuada, la composición farmacéutica líquida comprende un conjugado de ácido/base del agente de tamponamiento, aún más de manera adecuada ácido acético como el ácido conjugado de una sal de acetato. La combinación del agente de tamponamiento y su conjugado de ácido/base constituyen un sistema de tampón. De manera adecuada, la composición farmacéutica líquida comprende el agente de tamponamiento y su correspondiente conjugado de ácido/base, de manera adecuada de tal manera que juntos el agente de tamponamiento y su conjugado de ácido/base están presentes a un nivel (es decir cantidad o concentración absoluta) y en una cantidad relativa (o concentración) suficiente para proporcionar el pH deseado para la composición. El sistema de tampón se puede formar simplemente al mezclar el agente de tamponamiento con su conjugado de ácido/base o alternativamente se puede formar al mezclar un ácido o base con ya sea el agente de tamponamiento o su conjugado de ácido/base con el fin de formar in situ la mezcla deseada del agente de tamponamiento y conjugado de ácido/base. Por ejemplo, el sistema de tampón se puede formar simplemente al mezclar el agente de tamponamiento de acetato (por ejemplo acetato de sodio) con su conjugado de ácido/base (es decir ácido acético), de manera adecuada en una relación apropiada para

- proporcionar el pH deseado. Alternativamente, el sistema de tampón se puede formar al agregar una base (por ejemplo hidróxido de sodio) al conjugado de ácido/base (es decir ácido acético) del agente de tamponamiento de acetato, de manera adecuada en una cantidad apropiada para proporcionar el pH deseado y la mezcla del agente de tamponamiento (por ejemplo acetato de sodio) y conjugado de ácido/base correspondiente (es decir ácido acético).
- 5 Alternativamente, se puede emplear cualquier método para formar el sistema de tampón, y el pH se puede ajustar juiciosamente al ya sea agregar ácido adicional (de manera adecuada ácido fuerte, tal como HCl) o base adicional (de manera adecuada base fuerte, tal como hidróxido de sodio).
- 10 Aún más de manera adecuada, el sistema de tampón es un sistema de tampón de acetato, que comprende de manera adecuada una sal de acetato y ácido acético.
- De manera adecuada, la composición farmacéutica líquida comprende a lo sumo un agente de tamponamiento. De manera adecuada, la composición farmacéutica líquida comprende a lo sumo un sistema de tampón.
- 15 De manera adecuada, la composición farmacéutica líquida tiene un pH mayor de o igual a 5.0. De manera adecuada, la composición farmacéutica líquida tiene un pH menor de o igual a 6.7.
- La composición farmacéutica líquida tiene un pH entre 5.0 y 5.5. En una realización particular, la composición farmacéutica líquida tiene un pH entre 5.1 y 5.3. En una realización particular, la composición farmacéutica líquida tiene un pH de aproximadamente 5.2.
- 20 De manera adecuada, la composición farmacéutica líquida comprende un sistema de tampón (de manera adecuada un sistema de tampón de acetato que comprende un agente de tamponamiento de acetato) a una concentración desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50 mM. En una realización, el sistema de tampón está presente a una concentración de entre 5 y 14 mM, aún más de manera adecuada aproximadamente 10 mM. En una realización, el sistema de tampón está presente a una concentración de 10 mM. En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende un sistema de tampón de acetato de sodio/ácido acético a una concentración de 10 mM. Esto incluye cuando se forma el "agente de tamponamiento(s)" (por ejemplo acetato de sodio) mediante la adición de una base fuerte (por ejemplo hidróxido de sodio) al ácido conjugado del agente de tamponamiento(s) (por ejemplo ácido acético).
- 25 De manera adecuada, la composición farmacéutica líquida comprende la especie de tamponamiento (de manera adecuada especie de tamponamiento de acetato) a una concentración desde aproximadamente 0.120 mg/mL hasta aproximadamente 3.0 mg/mL. En una realización, la especie de tamponamiento están presentes a una concentración de entre 0.30 mg/mL y 0.84 mg/mL, aún más de manera adecuada aproximadamente 0.60 mg/mL. Esto incluye cuando se forma el "agente de tamponamiento" (por ejemplo acetato de sodio) mediante la adición de una base fuerte (por ejemplo hidróxido de sodio) al ácido conjugado del agente de tamponamiento (por ejemplo ácido acético).
- 30 De manera adecuada, la composición farmacéutica líquida comprende el sistema de tampón (de manera adecuada el sistema de tampón de acetato) en una relación molar del sistema de tampón con adalimumab desde aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 145:1. En una realización, el sistema de tampón está presente en una relación molar del sistema de tampón con adalimumab desde aproximadamente 14:1 hasta aproximadamente 40:1, aún más de manera adecuada aproximadamente 29:1. En una realización, el sistema de tampón está presente a una concentración de 29:1. Esto incluye cuando se forma el "agente de tamponamiento(s)" (por ejemplo acetato de sodio) mediante la adición de una base fuerte (por ejemplo hidróxido de sodio) al ácido conjugado del agente de tamponamiento (por ejemplo ácido acético).
- 35 De manera adecuada, la composición farmacéutica líquida comprende el sistema de tampón (de manera adecuada el sistema de tampón de acetato) en una relación molar del sistema de tampón con adalimumab desde aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 145:1. En una realización, el sistema de tampón está presente en una relación molar del sistema de tampón con adalimumab desde aproximadamente 14:1 hasta aproximadamente 40:1, aún más de manera adecuada aproximadamente 29:1. En una realización, el sistema de tampón está presente a una concentración de 29:1. Esto incluye cuando se forma el "agente de tamponamiento(s)" (por ejemplo acetato de sodio) mediante la adición de una base fuerte (por ejemplo hidróxido de sodio) al ácido conjugado del agente de tamponamiento (por ejemplo ácido acético).
- 40 Como se ilustra en la sección de Ejemplos, las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención que incluyen un sistema de tampón de acetato funcionan particularmente bien en pruebas de estrés, especialmente en una relación con fragmentación y despliegue de proteínas, que pueden ser indicadores importantes de estabilidad y viabilidad del producto farmacéutico. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas líquidas cuyo sistema de tampón de acetato mantiene un pH de 5.2 constante funcionan particularmente bien.
- 45 Como se ilustra en la sección de Ejemplos, las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención que incluyen un sistema de tampón de acetato funcionan particularmente bien en pruebas de estrés, especialmente en una relación con fragmentación y despliegue de proteínas, que pueden ser indicadores importantes de estabilidad y viabilidad del producto farmacéutico. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas líquidas cuyo sistema de tampón de acetato mantiene un pH de 5.2 constante funcionan particularmente bien.
- 50 Como se ilustra en la sección de Ejemplos, las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención que incluyen un sistema de tampón de acetato funcionan particularmente bien en pruebas de estrés, especialmente en una relación con fragmentación y despliegue de proteínas, que pueden ser indicadores importantes de estabilidad y viabilidad del producto farmacéutico. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas líquidas cuyo sistema de tampón de acetato mantiene un pH de 5.2 constante funcionan particularmente bien.
- Estabilizador de azúcar
- 55 La composición farmacéutica líquida comprende un estabilizador de azúcar. De manera adecuada, dicho componente facilita el mantenimiento de la integridad estructural del fármaco biofarmacéutico, particularmente durante congelamiento y/o liofilización y/o almacenamiento (especialmente cuando se expone a estrés).
- La composición farmacéutica líquida puede comprender uno o más estabilizadores de azúcar, aunque en realizaciones preferidas solo está presente un único estabilizador de azúcar.
- 60 El estabilizador de azúcar es un disacárido.
- El estabilizador de azúcar se selecciona del grupo que incluye trehalosa y sacarosa.
- 65 El estabilizador de azúcar es un azúcar no reductor.

En una realización particular, el estabilizador de azúcar es trehalosa. La trehalosa es un estabilizador particularmente ventajoso de azúcar para uso junto a un agente de tamponamiento de acetato/sistema de tampón en formulaciones de adalimumab líquidas.

5

De manera adecuada, la composición farmacéutica líquida comprende a lo sumo un estabilizador de azúcar, de manera adecuada a lo sumo un poliol de azúcar y/o disacárido. De manera adecuada, la composición farmacéutica líquida comprende trehalosa como el único estabilizador de azúcar.

10

De manera adecuada la trehalosa utilizada para formar la composición farmacéutica líquida es dihidrato de trehalosa, aunque de manera adecuada cualesquier cantidades estipuladas en una relación con trehalosa (a menos que se indique lo contrario - como se hace en los Ejemplos) se refiere a trehalosa anhidra pura. Dichas cantidades se pueden convertir en una cantidad de dihidrato de trehalosa al aplicar un multiplicador apropiado. Más aún, para los propósitos de evaluar si una formulación dada cae dentro del alcance de cualquiera de las definiciones de cantidad de trehalosa dadas en este documento, una cantidad de dihidrato de trehalosa se puede convertir fácilmente en una cantidad correspondiente de trehalosa anhidra pura (con un número igual de moles) mediante la aplicación de dicho multiplicador en a la inversa. Este principio puede ser adoptado para cualquier componente estabilizador de azúcar. Las concentraciones, cuando se dan como una concentración molar, serán, por supuesto, las mismas independientemente del estado de hidratación del estabilizador de azúcar.

20

De manera adecuada, la composición farmacéutica líquida comprende los estabilizadores de azúcar (aún más de manera adecuada trehalosa) a una concentración desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 400 mM, más de manera adecuada desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 300 mM, más de manera adecuada desde aproximadamente 150 hasta aproximadamente 250 mM. En una realización, los estabilizadores de azúcar están presentes a una concentración de entre 190 y 210 mM, aún más de manera adecuada aproximadamente 200 mM. En una realización, la trehalosa está presente a una concentración de 200 mM.

25

De manera adecuada, la composición farmacéutica líquida comprende los estabilizadores de azúcar (aún más de manera adecuada trehalosa) a una concentración desde aproximadamente 15 mg/mL hasta aproximadamente 140 mg/mL, más de manera adecuada desde aproximadamente 35 mg/mL hasta aproximadamente 100 mg/mL, más de manera adecuada desde aproximadamente 45 mg/mL hasta aproximadamente 80 mg/mL. En una realización, los estabilizadores de azúcar están presentes a una concentración de entre 65 mg/mL y 72 mg/mL, aún más de manera adecuada aproximadamente 68 mg/mL. En una realización particular, la trehalosa está presente a una concentración de aproximadamente 68 mg/mL (lo que equivale a aproximadamente 75.7 mg/mL de dihidrato de trehalosa).

35

De manera adecuada, la composición farmacéutica líquida comprende los estabilizadores de azúcar (aún más de manera adecuada trehalosa) en una relación molar de estabilizadores de azúcar con adalimumab desde aproximadamente 145:1 hasta aproximadamente 1150:1, más de manera adecuada desde aproximadamente 290:1 hasta aproximadamente 860:1, más de manera adecuada desde aproximadamente 430:1 hasta aproximadamente 720:1. En una realización, los estabilizadores de azúcar están presentes a una relación molar de estabilizadores de azúcar con adalimumab desde aproximadamente 550:1 hasta aproximadamente 605:1, aún más de manera adecuada aproximadamente 576:1. En una realización, la trehalosa está presente a una relación molar de trehalosa con adalimumab de aproximadamente 576:1.

40

Como se ilustra en la sección de Ejemplos, las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención que incluyen un estabilizador de azúcar como se define en este documento funcionan particularmente bien en pruebas de estrés, especialmente en una relación con agregación, fragmentación y despliegue de proteínas, que pueden ser indicadores importantes de estabilidad y viabilidad del producto farmacéutico. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden trehalosa como el estabilizador de azúcar funcionan particularmente bien.

50

Diluyente

Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención pueden incluir uno o cualquiera o más de diluyentes farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos. Sin embargo, aún más de manera adecuada la composición farmacéutica líquida es una composición farmacéutica acuosa. Aún más de manera adecuada el diluyente es agua, y de manera adecuada solo agua. El agua es de manera adecuada agua para inyección (WFI).

55

De manera adecuada el diluyente puede constituir el equilibrio de ingredientes en cualquier composición farmacéutica líquida, por ejemplo de tal manera que los porcentajes en peso 100% total. De manera adecuada cualesquier concentraciones dadas en este documento en una relación con cualquier componente de la composición farmacéutica líquida representan concentraciones de dicho componente en (y de manera adecuada disueltas en) el diluyente en mezcla con cualesquier otros componentes.

60

La composición farmacéutica líquida de la invención es de manera adecuada una solución, y es de manera adecuada (sustancialmente o completamente) libre de partículas o precipitados.

65

Componentes ausentes o de bajo nivel

Sin/bajo nivel de arginina

5 La composición farmacéutica líquida es ya sea (sustancialmente o completamente) libre de arginina (de manera adecuada L-arginina) o comprende arginina en una concentración de a lo sumo 0.1 mM, más de manera adecuada a lo sumo 0.01 mM, aún más de manera adecuada a lo sumo 0.001 mM.

10 De manera adecuada la composición farmacéutica líquida es ya sea (sustancialmente o completamente) libre de arginina o comprende arginina en una relación molar de arginina con sistema de tampón de a lo sumo 1:150 (es decir menor de o igual a una mol de arginina para cada 150 moles de sistema de tampón), más de manera adecuada a lo sumo 1:1500, aún más de manera adecuada a lo sumo 1:15.000.

15 De manera adecuada la composición farmacéutica líquida es ya sea (sustancialmente o completamente) libre de arginina o comprende arginina en una relación en peso de arginina con adalimumab de a lo sumo 1:3000 (es decir menor de o igual a una parte en peso de arginina para cada 3000 partes en peso de adalimumab), más de manera adecuada a lo sumo 1:30.000, aún más de manera adecuada a lo sumo 1:300.000.

20 De manera adecuada la composición farmacéutica líquida es ya sea (sustancialmente o completamente) libre de arginina o comprende arginina en una relación molar de arginina con adalimumab de a lo sumo 1:3.75 (es decir menor de o igual a una mol de arginina para cada 3.75 moles de adalimumab), más de manera adecuada a lo sumo 1:37.5, aún más de manera adecuada a lo sumo 1:375.

25 Como se explica en este documento, dichas referencias a "arginina" en el contexto de su presencia o de otra forma dentro de las composiciones farmacéuticas líquidas se refieren a los aminoácidos libres correspondientes y residuos de aminoácidos no incorporados covalentemente como parte de un compuesto más grande, tal como un péptido o proteína.

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

Sin/bajo nivel de aminoácidos

35 La composición farmacéutica líquida es ya sea (sustancialmente o completamente) libre de aminoácidos o comprende uno o más aminoácidos en una concentración (colectiva) de a lo sumo 0.1 mM, más de manera adecuada a lo sumo 0.01 mM, aún más de manera adecuada a lo sumo 0.001 mM.

40 De manera adecuada la composición farmacéutica líquida es ya sea (sustancialmente o completamente) libre de aminoácidos o comprende uno o más aminoácidos en una relación molar de aminoácidos (colectiva) con el sistema de tampón de a lo sumo 1:150 (es decir menor de o igual a una mol(es) de aminoácidos para cada 150 moles de sistema de tampón), más de manera adecuada a lo sumo 1:1500, aún más de manera adecuada a lo sumo 1:15.000.

45 De manera adecuada la composición farmacéutica líquida es ya sea (sustancialmente o completamente) libre de aminoácidos o comprende uno o más aminoácidos en una relación en peso de aminoácidos (colectiva) con adalimumab de a lo sumo 1:3000 (es decir menor de o igual a una parte en peso de aminoácidos(s) para cada 3000 partes en peso de adalimumab), más de manera adecuada a lo sumo 1:30.000, aún más de manera adecuada a lo sumo 1:300.000.

50 De manera adecuada la composición farmacéutica líquida es ya sea (sustancialmente o completamente) libre de aminoácidos o comprende uno o más aminoácidos en una relación molar de aminoácido (colectiva) con adalimumab de a lo sumo 1:3.75 (es decir menor de o igual a una mol de aminoácido(s) para cada 3.75 moles de adalimumab), más de manera adecuada a lo sumo 1:37.5, aún más de manera adecuada a lo sumo 1:375.

55 Como se explica en este documento, dichas referencias a "aminoácidos" en el contexto de su presencia o de otra forma dentro de las composiciones farmacéuticas líquidas relacionadas con los aminoácidos libres correspondientes y residuos de aminoácidos no unidos covalentemente como parte de un compuesto más grande, tal como un péptido o proteína.

60 De manera adecuada, 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 preferiblemente son aminoácidos naturales. En particular, las composiciones farmacéuticas líquidas están libres (sustancialmente o completamente) de cualquier aminoácido seleccionado del grupo que incluye: arginina, lisina, ácido aspártico e histidina; o comprende uno o más de los aminoácidos mencionados anteriormente en una relación de cantidad, concentración, relación molar o peso como se definió anteriormente en relación con los "aminoácido(s)".

65 Como se ilustra en la sección de Ejemplos, las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención que excluyen (sustancialmente o completamente) aminoácidos o ciertos aminoácidos, como se definió anteriormente, funcionan

particularmente bien en pruebas de estrés, especialmente en una relación con agregación, fragmentación y despliegue de proteínas.

Sin/bajo nivel de Surfactantes

5

La composición farmacéutica líquida es ya sea (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes (ya sea catiónico, aniónico, anfótero o no iónico) con la excepción opcional de polisorbato 80 (polioxietileno (20) monooleato de sorbitán) o comprende uno o más de dichos surfactantes (opcionalmente que excluyen polisorbato 80) en una concentración (colectiva) de a lo sumo 1 mM, más de manera adecuada a lo sumo 0.1 mM, más de manera adecuada a lo sumo 0.01 mM, más de manera adecuada a lo sumo 0.001 mM, aún más de manera adecuada a lo sumo 0.0001 mM. La composición farmacéutica líquida puede, bajo dichas circunstancias, opcionalmente comprender polisorbato 80 como se define en este documento.

10

15

De manera adecuada la composición farmacéutica líquida es ya sea (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes (ya sea catiónico, aniónico, anfótero, o no iónico) con la excepción opcional de polisorbato 80 (polioxietileno (20) monooleato de sorbitán) o comprende uno o más de dichos surfactantes (opcionalmente que excluye polisorbato 80) en una relación molar (colectiva) de surfactante(s) con el sistema de tampón de a lo sumo 1:10, más de manera adecuada a lo sumo 1:100, aún más de manera adecuada a lo sumo 1:1000, más de manera adecuada a lo sumo 1:10.000, de manera adecuada a lo sumo 1:100.000. La composición farmacéutica líquida puede, bajo dichas circunstancias, opcionalmente comprender polisorbato 80 como se define en este documento.

20

25

De manera adecuada la composición farmacéutica líquida es ya sea (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes (ya sea catiónico, aniónico, anfótero, o no iónico) con la excepción opcional de polisorbato 80 (polioxietileno (20) monooleato de sorbitán) o comprende uno o más de dichos surfactantes (opcionalmente que excluye polisorbato 80) en una relación en peso (colectiva) de surfactante(s) con adalimumab de a lo sumo 1:50 (es decir menor de o igual a una parte en peso de surfactante(s) para cada 50 partes en peso de adalimumab), más de manera adecuada a lo sumo 1:500, más de manera adecuada a lo sumo 1:5000, más de manera adecuada a lo sumo 1:50.000, de manera adecuada a lo sumo 1:500.000. La composición farmacéutica líquida puede, bajo dichas circunstancias, opcionalmente comprender polisorbato 80 como se define en este documento.

30

35

De manera adecuada la composición farmacéutica líquida es ya sea (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes (ya sea catiónico, aniónico, anfótero, o no iónico) con la excepción opcional de polisorbato 80 (polioxietileno (20) monooleato de sorbitán) o comprende uno o más de dichos surfactantes (opcionalmente que excluye polisorbato 80) en una relación molar (colectiva) de surfactante(s) con adalimumab de a lo sumo 3:1, más de manera adecuada a lo sumo 0.3:1, más de manera adecuada 0.003:1, más de manera adecuada 0.0003:1, de manera adecuada 0.00003:1. La composición farmacéutica líquida puede, bajo dichas circunstancias, opcionalmente comprender polisorbato 80 como se define en este documento.

40

45

De manera adecuada, los surfactantes referidos en esta sección (y se considera ausente o presente en bajas cantidades) pueden ser surfactantes catiónicos, aniónicos, anfotéricos o no iónicos. De manera adecuada, los surfactantes mencionados en esta sección (y se considera ausente o presente en bajas cantidades) incluyen surfactantes catiónicos, aniónicos y anfotéricos, pero opcionalmente pueden excluir surfactantes no iónicos (por ejemplo polisorbatos o espacios) o por lo menos opcionalmente pueden excluir polisorbato 80. Como tal, la composición farmacéutica líquida es ya sea (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes catiónicos, aniónicos o anfotéricos o comprende uno o más de dichos surfactantes en una cantidad, concentración, relación molar, o relación en peso de a lo sumo aquella estipulada en cualquiera de los párrafos precedentes de esta subsección en una relación más generalmente con "surfactante(s)".

50

La composición farmacéutica líquida es ya sea (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 lo máximo que se estipuló en cualquiera de los párrafos precedentes de esta subsección en una relación más generalmente con "surfactante(s)".

55

La composición farmacéutica líquida es ya sea (sustancialmente o completamente) libre de polisorbato surfactantes 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 lo máximo que se estipuló en cualquiera de los párrafos precedentes de esta subsección en una relación más generalmente con "surfactante(s)". La composición farmacéutica líquida puede, bajo dichas circunstancias, opcionalmente comprender polisorbato 80 como se define en este documento.

60

La composición farmacéutica líquida es ya sea (sustancialmente o completamente) libre de polisorbato 20 (también se conoce como Tween 20 - monolaurato de sodio de polioxietileno (20)) surfactantes o comprende uno o más de dichos surfactantes en una cantidad, concentración, relación molar, o relación en peso de lo máximo que se estipuló en cualquiera de los párrafos precedentes de esta subsección en una relación más generalmente con "surfactante(s)".

65

La composición farmacéutica líquida de manera adecuada puede estar ya sea (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes de polisorbato 80 o comprende dichos surfactantes en una cantidad, concentración, relación molar, o

relación en peso como se definió aquí anteriormente en una relación con “surfactante(s)”. La composición farmacéutica líquida es ya sea (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 lo máximo que se estipuló en cualquiera de los párrafos precedentes de esta subsección en una relación más generalmente con “surfactante(s)”.

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

Sin/bajo nivel de Fosfato

La composición farmacéutica líquida es ya sea (sustancialmente o completamente) libre de agentes de tamponamiento de fosfato (por ejemplo fosfato de dihidrógeno de sodio, fosfato de hidrógeno de disodio) o comprende un sistema de tampón de fosfato en una concentración de a lo sumo 0.1 mM, más de manera adecuada a lo sumo 0.01 mM, aún más de manera adecuada a lo sumo 0.001 mM.

De manera adecuada la composición farmacéutica líquida es ya sea (sustancialmente o completamente) libre de agentes de tamponamiento de fosfato (por ejemplo fosfato de dihidrógeno de sodio, fosfato de hidrógeno de disodio) o comprende un sistema de tampón de fosfato en una relación molar de sistema de tampón de fosfato con cualquier sistemas de tampón sin fosfato presentes de a lo sumo 1:150 (es decir menor de o igual a una mol de fosfato agente de tamponamiento para cada 150 moles de sistema de tampón sin fosfato presentes), más de manera adecuada a lo sumo 1:1500, aún más de manera adecuada a lo sumo 1:15.000.

De manera adecuada la composición farmacéutica líquida es ya sea (sustancialmente o completamente) libre de agentes de tamponamiento de fosfato o comprende un sistema de tampón de fosfato en una relación molar de sistema de tampón de fosfato con adalimumab de a lo sumo 1:3.75 (es decir menor de o igual a una mol de sistema de tampón de fosfato para cada 3.75 moles de adalimumab), más de manera adecuada a lo sumo 1:37.5, aún más de manera adecuada a lo sumo 1:375.

Las referencias a “agentes de tamponamiento de fosfato” en el contexto de su presencia o de otra forma dentro de las composiciones farmacéuticas líquidas se relacionan con cualesquier sales de fosfato en cualquier forma o estado de protonación, que incluye fosfato, monohidrógeno fosfato, y dihidrógeno fosfato. Sin embargo, excluye de manera adecuada cualesquier fracciones o residuos de fosfato que se pueden incorporar covalentemente como parte de un compuesto más grande, tal como un péptido o proteína fosforilada o glicosilada.

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

Componentes adicionales opcionales

Tonificador

La composición farmacéutica líquida de la invención de manera adecuada comprende un “modificador de tonicidad” (o “tonificador”) o uno o más tonificadores, de manera adecuada como se define en este documento.

La inclusión de un tonificador de manera adecuada contribuye a (o aumenta) la osmolalidad y osmolaridad total de la composición. De manera adecuada un tonificador está presente dentro de la composición en una cantidad o concentración suficiente para la composición que va a ser (sustancialmente) isotónica con fluidos corporales. De manera adecuada un tonificador está presente dentro de la composición en una cantidad o concentración suficiente para la composición para tener una osmolaridad u osmolalidad dentro de un rango definido anteriormente.

Se puede utilizar cualquier tonificador adecuado. Sin embargo, de manera adecuada el tonificador se selecciona del grupo que incluye sales de metal solubles en agua (por ejemplo cloruro de sodio, el cloruro de potasio, el cloruro de magnesio, el cloruro de calcio), azúcares tonificantes solubles en agua/alcoholes de azúcar (por ejemplo glucosa, sacarosa, manitol), y/o otros polioles solubles en agua. De manera adecuada los tonificadores no tienen efecto de tamponamiento (es decir, da lugar a poco o ningún efecto de tamponamiento). Como tal, cualesquier tonificadores de sal de metal de manera adecuada no son agentes de tamponamiento.

La composición farmacéutica líquida puede comprender uno o más tonificadores, aunque preferiblemente solo un único “tonificador” como tal está presente (no obstante cualesquier efectos tonificadores impartidos a la composición por componentes destinados a cumplir otra función como se define en el presente documento).

Aún más preferiblemente, el tonificador es o comprende una sal de metal (preferiblemente sal de metal soluble en agua sin tamponamiento). De manera adecuada, dicha sal de metal es o comprende un haluro de metal, de manera adecuada un haluro de metal alcalino o alcalinotérreo, de manera adecuada un cloruro de metal alcalino.

5 En una realización particular, el tonificador es o comprende cloruro de sodio. En una realización particular, el tonificador es cloruro de sodio. El cloruro de sodio es un estabilizador particularmente ventajoso para uso junto con un agente de tamponamiento de acetato/sistema de tampón en formulaciones de adalimumab líquidas.

10 De manera adecuada, la composición farmacéutica líquida comprende los tonificadores (aún más de manera adecuada cloruro de sodio) a una concentración desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 200 mM, más de manera adecuada desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 100 mM, más de manera adecuada desde aproximadamente 25 hasta aproximadamente 75 mM. En una realización, los tonificadores están presentes a una concentración de entre 40 y 60 mM, aún más de manera adecuada aproximadamente 50 mM. En una realización, el cloruro de sodio está presente a una concentración de 50 mM.

15 De manera adecuada, la composición farmacéutica líquida comprende los tonificadores (aún más de manera adecuada cloruro de sodio) a una concentración desde aproximadamente 0.5 mg/mL hasta aproximadamente 12 mg/mL, más de manera adecuada desde aproximadamente 1.2 mg/mL hasta aproximadamente 5 mg/mL, más de manera adecuada desde aproximadamente 1.5 mg/mL hasta aproximadamente 4.4 mg/mL. En una realización, los tonificadores están presentes a una concentración de entre 2.7 mg/mL y 3.1 mg/mL, aún más de manera adecuada aproximadamente 2.9 mg/mL. En una realización particular, el cloruro de sodio está presente a una concentración de aproximadamente 2.9 mg/mL.

20 De manera adecuada, la composición farmacéutica líquida comprende los tonificadores (aún más de manera adecuada cloruro de sodio) en una relación molar de tonificador con adalimumab desde aproximadamente 30:1 hasta aproximadamente 580:1, más de manera adecuada desde aproximadamente 60:1 hasta aproximadamente 290:1, más de manera adecuada desde aproximadamente 70:1 hasta aproximadamente 220:1. En una realización, los tonificadores están presentes a una relación molar de tonificador con adalimumab desde aproximadamente 115:1 hasta aproximadamente 175:1, aún más de manera adecuada aproximadamente 145:1. En una realización, el cloruro de sodio está presente a una relación molar de cloruro de sodio con adalimumab de aproximadamente 145:1.

25 Como se ilustra en la sección de Ejemplos, las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención que incluyen un tonificador como se define en este documento funcionan particularmente bien en pruebas de estrés, especialmente en una relación con agregación, fragmentación y despliegue de proteínas, que pueden ser indicadores importantes de estabilidad y viabilidad del producto farmacéutico. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden cloruro de sodio, particularmente en un rango de cantidad como se estipula, funcionan particularmente bien.

40 Surfactante

La composición farmacéutica líquida de la invención comprende un surfactante.

La inclusión de un surfactante de manera adecuada contribuye a la estabilización de la proteína de adalimumab.

45 El surfactante es polisorbato 80.

De manera adecuada, la composición farmacéutica líquida comprende el surfactante(s) (aún más de manera adecuada polisorbato 80) a una concentración desde aproximadamente 0.0001 hasta aproximadamente 5 mM (es decir 0.1 μ M-5 mM), más de manera adecuada desde aproximadamente 0.001 hasta aproximadamente 2 mM, más de manera adecuada desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 1.0 mM. En una realización, el surfactante(s) está presente a una concentración de entre 0.72 y 0.80 mM, aún más de manera adecuada aproximadamente 0.76 mM. En una realización, el polisorbato 80 está presente a una concentración de 0.76 mM.

50 De manera adecuada, la composición farmacéutica líquida comprende el surfactante(s) (aún más de manera adecuada polisorbato 80) a una concentración desde aproximadamente 0.001 mg/mL hasta aproximadamente 5 mg/mL, más de manera adecuada desde aproximadamente 0.01 mg/mL hasta aproximadamente 2 mg/mL, más de manera adecuada desde aproximadamente 0.05 mg/mL hasta aproximadamente 1.5 mg/mL. En una realización, el surfactante(s) está presente a una concentración de entre 0.9 mg/mL y 1.1 mg/mL, aún más de manera adecuada aproximadamente 1.0 mg/mL. En una realización particular, el polisorbato 80 está presente a una concentración de aproximadamente 1.0 mg/mL.

60 De manera adecuada, la composición farmacéutica líquida comprende el surfactante(s) (aún más de manera adecuada polisorbato 80) en una relación molar de surfactante(s) con adalimumab desde aproximadamente 1:3500 hasta aproximadamente 15:1, más de manera adecuada desde aproximadamente 1:350 hasta aproximadamente 6:1, más de manera adecuada desde aproximadamente 1:35 hasta aproximadamente 3:1. En una realización, el surfactante(s) está presente a una relación molar de surfactante(s) con adalimumab desde aproximadamente 2.1:1 hasta aproximadamente

2.3:1, aún más de manera adecuada aproximadamente 2.2:1. En una realización, el polisorbato 80 está presente a una relación molar de polisorbato 80 con adalimumab de aproximadamente 2.2:1.

5 Como se ilustra en la sección de Ejemplos, las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención que incluyen un surfactante como se define en este documento funcionan particularmente bien en pruebas de estrés, especialmente en una relación con agregación, fragmentación y despliegue de proteínas, que pueden ser indicadores importantes de estabilidad y viabilidad del producto farmacéutico. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden polisorbato, particularmente en un rango de cantidad como se estipula, funcionan particularmente bien.

10 Otros parámetros que se relacionan con la invención

Osmolalidad

15 De manera adecuada, la osmolalidad de la composición farmacéutica líquida está entre 200 y 400 mOsm/kg, más de manera adecuada entre 220 y 390 mOsm/kg, más de manera adecuada entre 230 y 350 mOsm/kg, más de manera adecuada entre 240 y 340 mOsm/kg, más de manera adecuada entre 260 y 320 mOsm/kg, aún más de manera adecuada entre 280 y 310 mOsm/kg. De manera adecuada las cantidades relativas y concentraciones de los diversos componentes de la composición se pueden ajustar juiciosamente para lograr la osmolalidad deseada, y la combinación novedosa particular de componentes permite que esto se logre en gran medida sin socavar otros parámetros importantes. Sin embargo, de manera adecuada, las cantidades relativas y las concentraciones de los diversos componentes de la composición se pueden seleccionar para optimizar otros parámetros - la presente divulgación, que incluye los ejemplos y protocolos establecidos en ella, permite al experto alcanzar este objetivo y realizar uno, algunos o todos los beneficios de la presente invención.

25 Temperatura de despliegue de proteína

De manera adecuada, la temperatura de despliegue de proteína (de manera adecuada según se mide a través de los protocolos DSF definidos en este documento) del adalimumab en la composición farmacéutica líquida de la invención es mayor de o igual a 65°C, más de manera adecuada mayor de o igual a 70°C. La combinación novedosa de los componentes presentes dentro de la composición de la invención permite al experto alcanzar altas temperaturas de despliegue, que se pueden considerar deseables desde una perspectiva de estabilidad térmica.

Parámetros cuando se somete a estrés térmico

35 De manera adecuada la cantidad (o concentración) de agregados (de manera adecuada derivados de adalimumab, y de manera adecuada según se determina por los protocolos SE-HPLC como se define en este documento) presentes dentro de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 4 (es decir 4 veces la cantidad relacionada con un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se estresa térmicamente a 40°C (es decir la composición se mantiene a una temperatura de 40°C) durante un periodo de 28 días, de manera adecuada en no más de un factor de 3, de manera adecuada en no más de un factor de 2.5, de manera adecuada en no más de un factor de 2.2.

45 De manera adecuada la cantidad (o concentración) de fragmentos (de manera adecuada derivados de adalimumab y de manera adecuada medidos a través de los protocolos del bioanalizador definidos en este documento) presentes dentro de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 4 (es decir 4 veces la cantidad relacionada con un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se estresa térmicamente a 40°C (es decir la composición se mantiene a una temperatura de 40°C) durante un periodo de 28 días, de manera adecuada en no más de un factor de 3, de manera adecuada en no más de un factor de 2.5, de manera adecuada en no más de un factor de 2.2.

50 De manera adecuada la turbiedad (de manera adecuada según se mide a través de nefelometría de acuerdo con los protocolos establecidos en este documento) de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 2 (es decir 2 veces la cantidad relacionada con un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se estresa térmicamente a 40°C (es decir la composición se mantiene a una temperatura de 40°C) durante un periodo de 28 días, de manera adecuada en no más de un factor de 1.5, de manera adecuada en no más de un factor de 1.2, y de manera adecuada la turbiedad no aumenta en absoluto.

55 De manera adecuada el pH de la composición farmacéutica líquida cambia (ya sea a través de aumento o disminución, aunque generalmente mediante una disminución en el pH) en no más de 0.5 unidades de pH cuando la composición se estresa térmicamente a 40°C (es decir la composición se mantiene a una temperatura de 40°C) durante un periodo de 28 días, de manera adecuada en no más de 0.2 unidades de pH, de manera adecuada en no más de 0.1 unidades de pH, aún más de manera adecuada el pH no cambia en todos (hasta un decimal).

Parámetros cuando se somete a estrés mecánico

65 De manera adecuada la cantidad (o concentración) de agregados (de manera adecuada derivados de adalimumab, y de manera adecuada según se determina por los protocolos SE-HPLC como se define en este documento) presentes

dentro de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 2 (es decir 2 veces la cantidad relacionada con un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se estresa mecánicamente (es decir agitado según los protocolos descritos en este documento) durante un periodo de 48 horas, de manera adecuada en no más de un factor de 1.5, de manera adecuada en no más de un factor de 1.2, de manera adecuada en no más de un factor de 1.1.

De manera adecuada la cantidad (o concentración) de fragmentos (de manera adecuada derivados de adalimumab y de manera adecuada medidos a través de los protocolos del bioanalizador definidos en este documento) presentes dentro de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 2 (es decir 2 veces la cantidad relacionada con un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se estresa mecánicamente (es decir agitado según los protocolos descritos en este documento) durante un periodo de 48 horas, de manera adecuada en no más de un factor de 1.5, de manera adecuada en no más de un factor de 1.2, de manera adecuada en no más de un factor de 1.1.

De manera adecuada la turbiedad (de manera adecuada según se mide a través de nefelometría de acuerdo con los protocolos establecidos en este documento) de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 2 (es decir 2 veces la cantidad relacionada con un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se estresa mecánicamente (es decir agitado según los protocolos descritos en este documento) durante un periodo de 48 horas, de manera adecuada en no más de un factor de 1.5, de manera adecuada en no más de un factor de 1.2, de manera adecuada en no más de un factor de 1.1, y de manera adecuada la turbiedad no aumenta en absoluto.

De manera adecuada el pH de la composición farmacéutica líquida cambia (ya sea a través de aumento o disminución, aunque generalmente mediante una disminución en el pH) en no más de 0.5 unidades de pH cuando la composición se estresa mecánicamente (es decir agitado según los protocolos descritos en este documento) durante un periodo de 48 horas, de manera adecuada en no más de 0.2 unidades de pH, de manera adecuada en no más de 0.1 unidades de pH, aún más de manera adecuada el pH no cambia en todos (hasta un decimal).

Parámetros cuando se somete a estrés por luz

De manera adecuada la cantidad (o concentración) de agregados (de manera adecuada derivados de adalimumab, y de manera adecuada según se determina por los protocolos SE-HPLC como se define en este documento) presentes dentro de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 50 (es decir 50 veces la cantidad relacionada con un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se estresa por luz (es decir la composición se expone a la luz de acuerdo con los protocolos divulgados en este documento, es decir 7 horas a 765 W/m²), de manera adecuada en no más de un factor de 45, de manera adecuada en no más de un factor de 35, de manera adecuada en no más de un factor de 30.

De manera adecuada la cantidad (o concentración) de fragmentos (de manera adecuada derivados de adalimumab y de manera adecuada medidos a través de los protocolos del bioanalizador definidos en este documento) presentes dentro de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 4 (es decir 4 veces la cantidad relacionada con un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se estresa por luz (es decir la composición se expone a la luz de acuerdo con los protocolos divulgados en este documento, es decir 7 horas a 765 W/m²), de manera adecuada en no más de un factor de 3, de manera adecuada en no más de un factor de 2.5, de manera adecuada en no más de un factor de 2.

De manera adecuada la turbiedad (de manera adecuada según se mide a través de nefelometría de acuerdo con los protocolos establecidos en este documento) de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 2 (es decir 2 veces la cantidad relacionada con un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se estresa por luz (es decir la composición se expone a la luz de acuerdo con los protocolos divulgados en este documento, es decir 7 horas a 765 W/m²), de manera adecuada en no más de un factor de 1.5, de manera adecuada en no más de un factor de 1.2, y de manera adecuada la turbiedad no aumenta en absoluto.

De manera adecuada el pH de la composición farmacéutica líquida cambia (ya sea a través de aumento o disminución, aunque generalmente mediante una disminución en el pH) en no más de 0.5 unidades de pH cuando la composición se estresa por luz (es decir la composición se expone a la luz de acuerdo con los protocolos divulgados en este documento, es decir 7 horas a 765 W/m²), de manera adecuada en no más de 0.2 unidades de pH, de manera adecuada en no más de 0.1 unidades de pH, aún más de manera adecuada el pH no cambia en todos (hasta un decimal).

De manera adecuada el perfil de isoforma de adalimumab, particularmente el área integrada del "pico principal", en la composición farmacéutica líquida (de manera adecuada medidos a través de enfoque isoelectrónico, de manera adecuada cIEF, de manera adecuada utilizando un iCE280, de manera adecuada empleando un protocolo como se establece en este documento) es razonablemente estable cuando la composición se estresa por luz (es decir la composición se expone a la luz de acuerdo con los protocolos divulgados en este documento, es decir 7 horas a 765 W/m²). De manera adecuada, el estrés por luz se realiza de acuerdo con las directrices actuales ICH Q1B de la Agencia Europea de Medicamentos (en relación con la prueba de fotoestabilidad de nuevas sustancias activas y productos medicinales), de manera adecuada como se ilustra por el documento CPMP/ICH/279/95. De manera adecuada el perfil

de isoforma del adalimumab dentro de la composición, según se mide mediante referencia al área integrada del “pico principal” que se relaciona con el adalimumab en un electroferograma producido por enfoque isoelectrónico (de manera adecuada enfoque capilarmente isoelectrónico como se describe en este documento, u opcionalmente otros protocolos isoelectrónicos de enfoque estándar bien conocidos en la técnica), cambia en no más de 20% cuando se somete a estrés por luz (de manera adecuada 7 horas de exposición a 765 W/m² de luz, de manera adecuada de acuerdo con las directrices actuales ICH Q1B de la Agencia Europea de Medicamentos, de manera adecuada el documento CPMP/ICH/279/95), especialmente en el que se utiliza un biosimilar de adalimumab. De manera adecuada, el perfil de isoforma de adalimumab dentro de la composición (de manera adecuada medido en referencia al área integrada del “pico principal” que se relaciona con adalimumab) no cambia en más de 15% (ya sea un aumento o reducción en el área pico) cuando se estresa por luz en este momento (especialmente en el que se utiliza un biosimilar de adalimumab), de manera adecuada en no más de 10%, de manera adecuada en no más de 5%, de manera adecuada en no más de 4%, de manera adecuada en no más de 3%. Las composiciones de adalimumab de la técnica anterior exhiben estabilidad del perfil de isoforma inferior debido al fenómeno de fotooxidación que se inhibe debidamente mediante el uso de un tampón de acetato dentro de las composiciones farmacéuticas líquidas particulares de la invención. Como tal, en las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, el adalimumab exhibe una fotoestabilidad superior. En una realización particular, el adalimumab tiene una fotoestabilidad en la composición farmacéutica líquida de la invención mayor que las formulaciones comerciales de HUMIRA® como se define en este documento (de manera adecuada como se indica por los perfiles de isoforma relativos, particularmente en relación con el pico principal de adalimumab), incluso cuando se utilizan biosimilares de adalimumab. Se entenderá que el “pico principal” correspondiente a adalimumab se refiere al pico de adalimumab principal de un electroferograma (es decir, aquella con el área de pico integrada más alta) que resulta de las mediciones de enfoque isoelectrónico, realizadas de manera adecuada como se define en este documento. De manera adecuada, el electroferograma se adquiere a 280 nm, de manera adecuada sobre los tiempos de preenfoco y enfoque de 1 y 6 minutos respectivamente, de manera adecuada a un voltaje de 1500 V (preenfoco) y 3000 V (enfoco). De manera adecuada, los picos son picos de absorbancia, de manera adecuada a 280 nm. La separación de las diversas isoformas se logra de manera adecuada utilizando hidróxido de sodio 100 mM (en metilcelulosa al 0.1%) como una solución catódica y, de manera adecuada, ácido o-fosfórico 80 mM (en metilcelulosa al 0.1%) como una solución anódica. De manera adecuada, las muestras para mediciones de enfoque isoelectrónico se preparan de acuerdo con un protocolo definido en este documento o en cualquier otro lugar en la técnica, pero en particular pueden implicar de manera adecuada uno o más, o todos, de: i) purificación; ii) eliminación de sales (por ejemplo, con centrifugación, de manera adecuada con un corte a 10 kDa); iii) predilución para dar un contenido de proteína de aproximadamente 5.0 mg/mL, de manera adecuada aproximadamente 1.0 mg/mL, en el que el diluyente puede incluir opcionalmente metil celulosa, Pharmalyte 5-8 (GE Healthcare), Pharmalyte 8 - 10.5 (GE Healthcare), marcador de pH bajo 7.05 (proteína simple), marcador de pH alto 9.50 (proteína simple) y agua purificada; iv) una o más etapas de centrifugación adicionales (por ejemplo, 3 minutos a 10000 rpm, seguidas de manera adecuada por 2 minutos a 7000 rpm, de manera adecuada sobre una muestra de 150 microlitros). El enfoque isoelectrónico es, enfoque isoelectrónico de manera adecuada capilar (cIEF), y se realiza de manera adecuada utilizando un sistema iCE280 por Proteína Simple.

40 Parámetros cuando se somete a ciclos de congelación/descongelación

De manera adecuada la cantidad (o concentración) de agregados (de manera adecuada derivados de adalimumab, y de manera adecuada según se determina por los protocolos SE-HPLC como se define en este documento) presentes dentro de la composición farmacéutica líquida aumenta en no más de un factor de 1.5 (es decir 1.5 veces la cantidad relacionada con un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se somete a cinco ciclos de congelación/descongelación (es decir la composición se congela y descongela cinco veces de acuerdo con los protocolos divulgados en este documento, es decir -80°C a 20°C cinco veces), de manera adecuada en no más de un factor de 1.2, de manera adecuada en no más de un factor de 1.1, de manera adecuada no existe (sustancialmente) aumento en absoluto en la cantidad (o concentración) de agregados.

De manera adecuada la cantidad (o concentración) de partículas subvisibles o precipitados, con un tamaño de partícula menor de 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 relacionada con un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se somete a cinco ciclos de congelación/descongelación (es decir la composición se congela y descongela cinco veces de acuerdo con los protocolos divulgados en este documento, es decir -80°C a 20°C cinco veces), de manera adecuada en no más de un factor de 3, de manera adecuada en no más de un factor de 2.5, de manera adecuada en no más de un factor de 2.2. De manera adecuada la cantidad (o concentración) de partículas subvisibles o precipitados, con un tamaño de partícula menor de 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 relacionada con un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se somete a cinco ciclos de congelación/descongelación (es decir la composición se congela y descongela cinco veces de acuerdo con los protocolos divulgados en este documento, es decir -80°C a 20°C cinco veces), de manera adecuada en no más de un factor de 3, de manera adecuada en no más de un factor de 2.5, de manera adecuada en no más de un factor de 2.2.

De manera adecuada la cantidad (o concentración) de partículas subvisibles o precipitados, con un tamaño de partícula menor de 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 relacionada con un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se somete a 5

5 ciclos de congelación/descongelación, de manera adecuada en no más de un factor de 3, de manera adecuada en no más de un factor de 2.5, de manera adecuada en no más de un factor de 2.2. De manera adecuada la cantidad (o concentración) de partículas subvisibles o precipitados, con un tamaño de partícula menor de 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 relacionada con un tiempo de inicio arbitrario) cuando la composición se somete a 5 ciclos de congelación/descongelación, de manera adecuada en no más de un factor de 3, de manera adecuada en no más de un factor de 2.5, de manera adecuada en no más de un factor de

Métodos para estabilizar anticuerpo

10

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 (química y/o físicamente opcionalmente en relación con uno o más de los parámetros/propiedades mencionados anteriormente), que comprende mezclar con adalimumab con cualesquier componentes relevantes requeridos para formar una composición farmacéutica líquida como se define en este documento. Diferentes realizaciones requerirán de manera adecuada diferentes combinaciones de componentes que se van a mezclar, potencialmente en diferentes cantidades, y el experto puede deducir fácilmente dichas combinaciones y cantidades por referencia a la divulgación anterior relacionada con la composición farmacéutica líquida. Dichas combinaciones diferentes de componentes pueden estabilizar composiciones líquidas de adalimumab en diferentes aspectos. Por ejemplo, la mezcla de adalimumab con los componentes anteriormente mencionados para formar una composición farmacéutica líquida como se define en este documento puede estabilizar el adalimumab al:

- 25 i) Aumentar la temperatura de despliegue de proteína del adalimumab;
- ii) Inhibir la formación de agregados;
- iii) Inhibir la formación de fragmentos;
- 30 iv) Inhibir la formación de partículas subvisibles (ya sea ≤ 25 micras o ≤ 10 micras);
- v) Inhibir la turbidificación;
- vi) Inhibir cambios de pH;
- 35 vii) Inhibir fotooxidación; y/o
- viii) Reducir la inestabilidad luego de ciclos de congelación/descongelación.

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

40

- i) Temperaturas incrementadas de despliegue de proteína para el adalimumab;
- ii) Inhibición de formación de agregados;
- 45 iii) Inhibición de formación de fragmentos;
- iv) Inhibición de formación de partículas subvisibles (ya sea ≤ 25 micras o ≤ 10 micras);
- v) Inhibición de la turbidificación;
- 50 vi) Inhibición de cambios de pH;
- vii) Inhibición de fotooxidación;
- 55 viii) Inestabilidad reducida luego de ciclos de congelación/descongelación; y/o
- ix) Estabilización del perfil de isoforma (especialmente con respecto al "pico principal" como se define en este documento);

60 el método comprende fabricar una composición farmacéutica líquida de adalimumab como se define en este documento.

De manera adecuada, las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención tienen una vida útil de por lo menos 6 meses, de forma adecuada por lo menos 12 meses, de forma adecuada por lo menos 18 meses, más de manera adecuada por lo menos 24 meses. De manera adecuada, las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención tienen una vida útil de por lo menos 6 meses, de forma adecuada por lo menos 12 meses, de forma adecuada por lo menos 18 meses, más de manera adecuada por lo menos 24 meses, a una temperatura de 2-8°C.

65

Habilitación del experto para optimizar las propiedades de estabilidad claves

5 La combinación novedosa de componentes divulgados para uso en composiciones farmacéuticas líquidas de la invención permite al experto producir composiciones (y juiciosamente tubos finos) que exhiben propiedades comparables o mejoradas con respecto a las composiciones de la técnica anterior. En particular, la presente divulgación proporciona ahora al experto todas las herramientas necesarias para optimizar la estabilidad de la formulación y, en particular, optimizar una o más de: inhibición de la agregación, fragmentación, despliegue de proteínas, precipitación, deslizamiento del pH y oxidación (especialmente fotooxidación). Adicionalmente, el experto recibe orientación sobre cómo lograr dichas optimizaciones (variando juiciosamente las composiciones) y cómo, en el proceso, minimizar cualquier efecto secundario perjudicial. La presente divulgación permite al experto trabajar a través del alcance de la invención para producir una variedad de composiciones específicas que exhiben propiedades comparables o mejoradas con respecto a las composiciones de la técnica anterior, y esto se puede lograr utilizando menos componentes.

15 Realizaciones particulares

En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende:

- 20 - adalimumab;
- un agente de tamponamiento de acetato (por ejemplo acetato de sodio) (o un sistema de tampón de acetato);
- un estabilizador de azúcar (por ejemplo trehalosa); y
- 25 - un surfactante (por ejemplo polisorbato 80).

En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende:

- 30 - adalimumab;
- un agente de tamponamiento de acetato (por ejemplo acetato de sodio) (o un sistema de tampón de acetato);
- un estabilizador de azúcar (por ejemplo trehalosa);
- 35 - un tonificador (por ejemplo cloruro de sodio); y
- opcionalmente un surfactante (por ejemplo polisorbato 80).

40 En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, sistema de tampón de acetato, y un estabilizador de azúcar en una relación molar de 1:14-40: 288-865 respectivamente. En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, sistema de tampón de acetato, estabilizador de azúcar, y un tonificador en una relación molar de 1:14-40: 288-865: 28-576 respectivamente. En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, sistema de tampón de acetato, estabilizador de azúcar, tonificador, y surfactante en una relación molar de 1:14-40: 288-865: 28-576: 0.1-3.2 respectivamente.

45 En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, sistema de tampón de acetato, y un estabilizador de azúcar en una relación molar de 1:14-40: 548-605 respectivamente. En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, sistema de tampón de acetato, estabilizador de azúcar, y un tonificador en una relación molar de 1:14-40: 548-605: 115-173 respectivamente. En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, sistema de tampón de acetato, estabilizador de azúcar, tonificador, y surfactante en una relación molar de 1:14-40: 548-605: 115-173: 2-2.4 respectivamente.

50 En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, sistema de tampón de acetato de sodio/ácido acético, y trehalosa en una relación molar de 1:5.7-145: 288-865 respectivamente. En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, sistema de tampón de acetato de sodio/ácido acético, trehalosa, y cloruro de sodio en una relación molar de 1:5.7-145: 288-865: 28-576 respectivamente. En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, sistema de tampón de acetato de sodio/ácido acético, trehalosa, el cloruro de sodio, y polisorbato 80 en una relación molar de 1:5.7-145: 288-865: 28-576: 0.002-11 respectivamente.

60 En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, sistema de tampón de acetato de sodio/ácido acético, y trehalosa en una relación molar de 1:14-40: 548-605 respectivamente. En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, sistema de tampón de acetato de sodio/ácido acético, trehalosa, y cloruro de sodio en una relación molar de 1:14-40: 548-605: 115-173 respectivamente. En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, sistema de tampón de acetato de sodio/ácido acético,

trehalosa, el cloruro de sodio, y polisorbato 80 en una relación molar de 1:14-40: 548-605: 115-173: 2-2.4 respectivamente.

5 En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, sistema de tampón de acetato de sodio/ácido acético, y trehalosa en una relación molar de 1:28.8: 576 respectivamente. En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, sistema de tampón de acetato de sodio/ácido acético, trehalosa, y cloruro de sodio en una relación molar de 1:28.8: 576: 144 respectivamente. En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, sistema de tampón de acetato de sodio/ácido acético, trehalosa, el cloruro de sodio, y polisorbato 80 en una relación molar de 1:28.8: 576: 144: 2.2 respectivamente.

10 En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, especie de tamponamiento de acetato, y trehalosa en una relación en peso de 25-75: 0.12-3.0: 15-140 respectivamente. En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, especie de tamponamiento de acetato, trehalosa, y cloruro de sodio en una relación en peso de 25-75: 0.12-3.0: 15-140: 0.5-12 respectivamente. En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, especie de tamponamiento de acetato, trehalosa, el cloruro de sodio, y polisorbato 80 en una relación en peso de 25-75: 0.12-3.0: 15-140: 0.5-12: 0.01-2 respectivamente.

20 En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, especie de tamponamiento de acetato, y trehalosa en una relación en peso de 45-55: 0.30-0.84: 65-72 respectivamente. En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, especie de tamponamiento de acetato, trehalosa, y cloruro de sodio en una relación en peso de 45-55: 0.30-0.84: 65-72: 2.7-3.1 respectivamente. En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, especie de tamponamiento de acetato, trehalosa, el cloruro de sodio, y polisorbato 80 en una relación en peso de 45-55: 0.30-0.84: 65-72: 2.7-3.1: 0.9-1.1 respectivamente.

25 En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, especie de tamponamiento de acetato, y trehalosa en una relación en peso de 50: 0.6: 68 respectivamente. En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, especie de tamponamiento de acetato, trehalosa, y cloruro de sodio en una relación en peso de 50: 0.6: 68: 2.9 respectivamente. En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende adalimumab, especie de tamponamiento de acetato, trehalosa, el cloruro de sodio, y polisorbato 80 en una relación en peso de 50: 0.6: 68: 2.9: 1 respectivamente.

30 Cualesquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente que se relacionan con relaciones molar y/o en peso de los diversos componentes se pueden definir adicionalmente mediante referencia a la ausencia (sustancial o completa) o bajos niveles de componentes tales como arginina, aminoácidos, surfactantes (opcionalmente con la excepción de polisorbato 80), y/o agentes/sistemas de tamponamiento de fosfato, como se define en cualquier lugar del presente documento.

35 Se apreciará que el agente de tamponamiento (por ejemplo acetato de sodio) o sistema de tampón (por ejemplo acetato de sodio/ácido acético) de cualesquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente se puede incorporar directamente en las composiciones o se pueden producir in situ, por ejemplo, a través de una reacción ácido base, de manera adecuada al hacer reaccionar un ácido conjugado del agente de tamponamiento (por ejemplo ácido acético) con una base (por ejemplo hidróxido de sodio). Independientemente del método utilizado para proporcionar o producir el agente de tamponamiento o sistema de tampón, de manera adecuada la composición resultante por último comprende un equilibrio apropiado del agente de tamponamiento y cualquier conjugado de ácido/base para proporcionar el pH deseado. El experto podrá calcular fácilmente o determinar experimentalmente, sin un esfuerzo indebido, el equilibrio apropiado del agente de tamponamiento y conjugado de ácido/base, y/o la cantidad de base que necesita ser agregada a un ácido conjugado con el fin de producir la cantidad apropiada de agente de tamponamiento y proporcionar el pH deseado.

50 En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende:

- adalimumab;
- un agente de tamponamiento de acetato (por ejemplo acetato de sodio) (o sistema de tampón de acetato);
- 55 - un estabilizador de azúcar (por ejemplo trehalosa);
- un tonificador (por ejemplo cloruro de sodio);
- 60 - opcionalmente un surfactante (por ejemplo polisorbato 80); y
- agua (para inyección);
- en la que la composición:

65

- es (sustancialmente o completamente) libre de arginina (de manera adecuada L-arginina); comprende arginina en una concentración de a lo sumo 0.1 mM;
- 5 ○ es (sustancialmente o completamente) libre de aminoácidos o comprende uno o más aminoácidos en una concentración (colectiva) de a lo sumo 0.1 mM;
- 10 ○ es (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes con la excepción opcional de polisorbato 80 o comprende uno o más de dichos surfactantes (opcionalmente que excluye polisorbato 80) en una concentración (colectiva) de a lo sumo 1 mM; y/o
- es (sustancialmente o completamente) libre de agentes de tamponamiento de fosfato (por ejemplo fosfato de dihidrógeno de sodio, fosfato de hidrógeno de disodio) o comprende un sistema de tampón de fosfato en una concentración de a lo sumo 0.1 mM.
- 15 En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende:
 - Adalimumab (de manera adecuada en una concentración como se define en este documento);
 - 20 - sistema de tampón de acetato 5 a 14 mM (por ejemplo acetato de sodio/ácido acético);
 - un estabilizador de azúcar 100 a aproximadamente 300 mM (por ejemplo trehalosa);
 - un tónico 10 a aproximadamente 200 mM (por ejemplo cloruro de sodio);
 - 25 - (opcionalmente) 0.05 mg/mL a aproximadamente 1.5 mg/mL de surfactante (por ejemplo polisorbato 80); y
 - agua (para inyección);
 - en la que la composición:
 - 30 ○ tiene un pH entre 5.0 y 6.7 (por ejemplo pH 5.2)
 - es (sustancialmente o completamente) libre de arginina (de manera adecuada L-arginina); comprende arginina en una concentración de a lo sumo 0.1 mM;
 - 35 ○ es (sustancialmente o completamente) libre de aminoácidos o comprende uno o más aminoácidos en una concentración (colectiva) de a lo sumo 0.1 mM;
 - 40 ○ es (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes con la excepción opcional de polisorbato 80 o comprende uno o más de dichos surfactantes (opcionalmente que excluye polisorbato 80) en una concentración (colectiva) de a lo sumo 1 mM; y/o
 - 45 ○ es (sustancialmente o completamente) libre de agentes de tamponamiento de fosfato (por ejemplo fosfato de dihidrógeno de sodio, fosfato de hidrógeno de disodio) o comprende un sistema de tampón de fosfato en una concentración de a lo sumo 0.1 mM.
- En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende:
 - 50 - 25 a aproximadamente 75 mg/mL de adalimumab;
 - sistema de tampón de acetato de sodio/ácido acético 2 a aproximadamente 50 mM;
 - trehalosa 100 a aproximadamente 300 mM;
 - 55 - cloruro de sodio 10 a aproximadamente 200 mM;
 - 0.001 mg/mL a aproximadamente 5 mg/mL de polisorbato 80; y
 - agua (para inyección);
 - 60 - en la que la composición:
 - tiene un pH entre 5.0 y 5.5;
 - 65 ○ es (sustancialmente o completamente) libre de arginina (de manera adecuada L-arginina) o comprende arginina en una concentración de a lo sumo 0.1 mM;

- es (sustancialmente o completamente) libre de aminoácidos o comprende uno o más aminoácidos en una concentración (colectiva) de a lo sumo 0.1 mM;
- 5 ○ es (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes con la excepción de polisorbato 80 o comprende uno o más de dichos surfactantes (que excluyen polisorbato 80) en una concentración (colectiva) de a lo sumo 1 mM; y/o
- es (sustancialmente o completamente) libre de agentes de tamponamiento de fosfato (por ejemplo fosfato de dihidrógeno de sodio, fosfato de hidrógeno de disodio) o comprende un sistema de tampón de fosfato en una
10 concentración de a lo sumo 0.1 mM.

En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende:

- 15 - 45 a aproximadamente 55 mg/ml de adalimumab;
- sistema de tampón de acetato de sodio/ácido acético 5 a 14 mM;
- trehalosa 190 a 210 mM;
- 20 - cloruro de sodio 40 a 60 mM;
- 0.9 mg/mL y 1.1 mg/mL de polisorbato 80; y
- agua (para inyección);
- 25 - en la que la composición:
 - tiene un pH entre 5.1 y 5.3;
- 30 ○ es (sustancialmente o completamente) libre de arginina (de manera adecuada L-arginina) o comprende arginina en una concentración de a lo sumo 0.001 mM;
- es (sustancialmente o completamente) libre de aminoácidos o comprende uno o más aminoácidos en una
35 concentración (colectiva) de a lo sumo 0.001 mM.
- es (sustancialmente o completamente) libre de surfactantes con la excepción de polisorbato 80 o comprende uno o
40 más de dichos surfactantes (que excluyen polisorbato 80) en una concentración (colectiva) de a lo sumo 0.0001 mM; y/o
- es (sustancialmente o completamente) libre de agentes de tamponamiento de fosfato (por ejemplo fosfato de dihidrógeno de sodio, fosfato de hidrógeno de disodio) o comprende un sistema de tampón de fosfato en una
45 concentración de a lo sumo 0.001 mM.

En una realización, la composición farmacéutica líquida comprende:

- 45 - 50 mg/ml de adalimumab;
- sistema de tampón de acetato de sodio/ácido acético 10 mM;
- trehalosa 200 mM;
- 50 - cloruro de sodio 50 mM;
- 1.0 mg/mL de polisorbato 80; y
- 55 - agua (para inyección);
- en la que la composición:
 - tiene un pH de 5.2;
 - 60 ○ está libre de arginina;
 - está libre de aminoácidos;
 - 65 ○ está libre de surfactantes con la excepción de polisorbato 80; y

- o está libre de agentes/sistemas de tamponamiento de fosfato.

Preferiblemente, la composición farmacéutica líquida consiste esencialmente de:

- 5 - 25 a aproximadamente 75 mg/mL de adalimumab;
- sistema de tampón de acetato de sodio/ácido acético 2 a aproximadamente 50 mM;
- trehalosa 100 a aproximadamente 300 mM;
- 10 - cloruro de sodio 10 a aproximadamente 200 mM;
- 0.001 mg/mL a aproximadamente 5 mg/mL de polisorbato 80; y
- 15 - agua (para inyección);
- en la que la composición tiene un pH entre 5.0 y 5.5.

Más preferiblemente, la composición farmacéutica líquida consiste esencialmente de:

- 20 - 40 a aproximadamente 60 mg/mL de adalimumab;
- sistema de tampón de acetato de sodio/ácido acético 5 a aproximadamente 15 mM;
- 25 - trehalosa 175 a aproximadamente 225 mM;
- cloruro de sodio 25 a aproximadamente 75 mM;
- 0.5 mg/mL a aproximadamente 1.5 mg/mL de polisorbato 80; y
- 30 - agua (para inyección);
- en la que la composición tiene un pH entre 5.1 y 5.3.

Idealmente, la composición farmacéutica líquida consiste esencialmente de:

- 35 - 50 mg/mL de adalimumab
- sistema de tampón de acetato de sodio/ácido acético 10 mM;
- 40 - trehalosa 200 mM;
- cloruro de sodio 50 mM;
- 45 - 1 mg/mL de polisorbato 80; y
- agua (para inyección);

en la que la composición tiene un pH de 5.2.

- 50 De manera adecuada, la composición farmacéutica líquida puede ser como se establece en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, excepto que la ausencia o bajos niveles de componentes tales como arginina, aminoácidos, surfactantes (opcionalmente con la excepción de polisorbato 80), y agentes/sistemas de tamponamiento de fosfato, en lugar de ser definido mediante referencia a concentración(s) (es decir molaridad) en cambio, se puede
- 55 definir mediante referencia a relaciones molares correspondientes del componente a sistema de tampón; relaciones en peso correspondientes del componente a adalimumab; o relaciones molares correspondientes del componente a adalimumab. El experto se deducirá fácilmente para cada componente, de la sección relevante de esta especificación que se relaciona con ese componente específico, cuyas relaciones molares y en peso corresponden a cuyas
- 60 concentraciones, debido a que en el presente documento las relaciones molares y en peso relevantes se enumeran para respectivamente corresponder a las concentraciones dadas. Por ejemplo, en el caso de arginina, las concentraciones opcionales de "a lo sumo 0.1 mM, más de manera adecuada a lo sumo 0.01 mM, aún más de manera adecuada a lo sumo 0.001 mM" respectivamente corresponden con una relación molar de arginina con sistema de
- 65 tampón de "a lo sumo 1:150...más de manera adecuada a lo sumo 1:1500, aún más de manera adecuada a lo sumo 1:15.000"; con "una relación en peso de arginina con adalimumab de a lo sumo 1:3000... más de manera adecuada a lo sumo 1:30.000, aún más de manera adecuada a lo sumo 1:300.000"; y con una relación molar de arginina con adalimumab de a lo sumo 1:3.75...más de manera adecuada a lo sumo 1:37.5, aún más de manera adecuada a lo sumo

1:375". Las mismas correspondencias aplican para aminoácidos, surfactantes, y agentes/sistemas de tamponamiento de fosfato.

Método para fabricar una composición farmacéutica líquida

5

La presente divulgación también describe un método para fabricar una composición farmacéutica líquida, de manera adecuada como se define en este documento. El método de manera adecuada comprende mezclar juntos, en cualquier orden considerado apropiado, cualesquier componentes relevantes requeridos para formar una composición farmacéutica líquida como se define en este documento. El experto se puede referir a los Ejemplos o técnicas bien conocidas en la materia para formar composiciones farmacéuticas líquidas (especialmente aquellas para inyección a través de jeringa). Diferentes realizaciones de manera adecuada requerirán diferentes combinaciones de componentes que se van a mezclar en diferentes cantidades. El experto puede deducir fácilmente dichas combinaciones y cantidades mediante referencia a la divulgación anterior que se relaciona con la composición farmacéutica líquida.

10

15

De manera adecuada el método implica mezclar juntos los componentes de manera adecuada relevantes, en un diluyente (por ejemplo agua), de manera adecuada de tal manera que todos los componentes (sustancialmente o completamente) se disuelven en el diluyente.

20

El método puede implicar primero preparar una premezcla (o presolución) de algunos o todos los componentes (opcionalmente con algunos o todos los diluyentes) excluyendo adalimumab, y el adalimumab puede por sí mismo (opcionalmente con o disuelto previamente en algunos de los componentes). diluyente) ser mezclado con la premezcla (o presolución) para proporcionar la composición farmacéutica líquida, o una composición a la que luego se agregan los componentes finales para proporcionar la composición farmacéutica líquida final. De forma aún más adecuada, la premezcla contiene todos los componentes excepto el adalimumab y, opcionalmente, también algún diluyente (que se puede utilizar para disolver previamente el adalimumab), de forma adecuada para que se añada adalimumab a una mezcla que ofrece una estabilización óptima de adalimumab. De manera adecuada, la premezcla mencionada anteriormente se prepara con el pH deseado para la formulación farmacéutica líquida final.

25

30

De manera adecuada, el método implica formar un sistema de tampón, de manera adecuada un sistema de tampón que comprende un agente de tamponamiento como se define en este documento. El sistema de tampón de manera adecuada se forma en una premezcla antes de la adición del adalimumab, aunque el sistema de tampón opcionalmente se puede formar con adalimumab presente. El sistema de tampón se puede formar a través de simplemente mezclar el agente de tamponamiento (suministrada ya listo) con su conjugado de ácido/base (de manera adecuada en cantidades relativas apropiadas para proporcionar el pH deseado – este se puede determinar por el experto ya sea teórica o experimentalmente). En el caso de un sistema de tampón de acetato, este significa mezclar acetato de sodio con ácido acético. Alternativamente, el sistema de tampón se puede formar al agregar un ácido fuerte (por ejemplo HCl) al agente de tamponamiento (por ejemplo acetato de sodio) con el fin de formar in situ el conjugado de ácido/base (por ejemplo ácido acético) (de nuevo de manera adecuada en cantidades relativas apropiadas para proporcionar el pH deseado). Alternativamente, el sistema de tampón se puede formar al agregar una base fuerte (por ejemplo hidróxido de sodio) al conjugado de ácido/base (por ejemplo ácido acético) del agente de tamponamiento (por ejemplo acetato de sodio) con el fin de formar in situ el agente de tamponamiento (de nuevo de manera adecuada en cantidades relativas apropiadas para proporcionar el pH deseado). El pH de la premezcla de la composición farmacéutica líquida final se puede ajustar juiciosamente al agregar la cantidad requerida de base fuerte o ácido fuerte, o incluso una cantidad de agente de tamponamiento o conjugado de ácido/base.

35

40

45

En ciertas realizaciones, el agente de tamponamiento y/o sistema de tampón se preforma como una mezcla separada, y el sistema de tampón se transfiere a un precursor de la composición farmacéutica líquida (que comprende algunos o todos los componentes guardados para el agente de tamponamiento y/o sistema de tampón, que comprende de manera adecuada adalimumab y potencialmente solo adalimumab) a través de intercambio de tampón (por ejemplo utilizando diafiltración hasta que se alcanza las concentraciones u osmolalidad relevantes). Se pueden agregar excipientes adicionales después de esto si es necesario con el fin de producir la composición farmacéutica líquida final. El pH se puede ajustar una vez o antes de todos los componentes que están presentes.

50

55

Cualquiera, algunos o todos los componentes se pueden disolver previamente o premezclarse con un diluyente antes de mezclarse con otros componentes.

60

La composición farmacéutica líquida final se puede filtrar, de forma adecuada para eliminar la materia en partículas. La filtración adecuada es a través de filtros dimensionados a o por debajo de 1 μm , de manera adecuada a 0.22 μm . De manera adecuada, la filtración se realiza a través de filtros de PES o filtros de PVDF, de manera adecuada con filtros de PES de 0.22 μm .

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica líquida que se puede obtener por, obtenida por, o directamente obtenida por el método de fabricación descrito en este documento.

65

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 este documento. De manera adecuada el dispositivo de suministro de fármaco comprende una cámara dentro de la cual reside la composición farmacéutica. De manera adecuada el dispositivo de suministro de fármaco es estéril.

El dispositivo de suministro de fármaco puede ser un frasco, ampolla, jeringa, pluma de inyección (por ejemplo que incorpora esencialmente una jeringa), o bolsa intravenosa. Aún más de manera adecuada el dispositivo de suministro de fármaco es una jeringa, de manera adecuada una pluma de inyección. De manera adecuada la jeringa es una jeringa de vidrio. De manera adecuada la jeringa comprende una aguja, de manera adecuada una aguja 29G ½”.

La presente invención proporciona un método para fabricar un dispositivo de suministro de fármaco, de manera adecuada como se define en este documento, el método comprende incorporar una composición farmacéutica líquida como se define en este documento dentro de un dispositivo de suministro de fármaco. Dicha fabricación normalmente implica cargar la composición farmacéutica líquida como se define en este documento a una jeringa, de manera adecuada a través de una aguja fijada a la misma. La aguja puede luego ser removida, reemplazada, o conservada.

De acuerdo con un undécimo aspecto de la presente invención se proporciona un dispositivo de suministro de fármaco que se puede obtener por, obtenido por, o directamente obtenido por un método de fabricación definido en este documento.

Empaque

La presente divulgación también describe un empaque que comprende una composición farmacéutica líquida como se define en este documento. De manera adecuada el empaque comprende un dispositivo de suministro de fármaco como se define en este documento, de manera adecuada una pluralidad de dispositivos de suministro de fármaco. El empaque puede comprender cualquier recipiente adecuado 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 este documento dentro de un empaque. De manera adecuada esto se logra al incorporar dicha composición farmacéutica líquida dentro de uno o más dispositivos de suministro de fármaco, y en adelante que incorpora uno o más dispositivos de suministro de fármaco precargados en un recipiente presente dentro del empaque.

La presente invención proporciona un empaque que se puede obtener por, obtenido por, o directamente obtenido por un método de fabricación definido en este documento.

Kit de partes

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

Usos de composición líquida farmacéutica y métodos de tratamiento

De acuerdo con un duodécimo aspecto de la presente invención se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno médico; una composición farmacéutica líquida para uso en 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-α); una composición farmacéutica líquida para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria relacionada con factor alfa de necrosis de tumor (TNF-α); un uso de una composición farmacéutica líquida en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria relacionada con factor alfa de necrosis de tumor (TNF-α); un método para tratar artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis crónica moderada a severa y/o artritis idiopática juvenil; una composición farmacéutica líquida para uso en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis crónica moderada a severa 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 severa y/o artritis idiopática juvenil; como se define en este documento.

Las composiciones farmacéuticas líquidas definido en este documento se puede utilizar para tratar una cualquiera o más de las enfermedades o trastorno médicos mencionados anteriormente. En una realización particular, las composiciones farmacéuticas líquidas se utilizan para tratar artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y psoriasis.

Las composiciones farmacéuticas líquidas de manera adecuada se administran por vía parenteral de manera adecuada por vía de inyección subcutánea.

5 EJEMPLOS

Materiales y Equipo

Se utilizaron los siguientes materiales en la preparación de las formulaciones descritas en los Ejemplos que siguen:

10

Ingrediente
Ácido acético (glacial) 100%
Adalimumab DS
Monoclorhidrato de arginina
Ácido aspártico
Monohidrato de ácido cítrico
Dihidrato de fosfato de sodio dibásico
Clorhidrato de lisina
Manitol
Dihidrato de fosfato de sodio monobásico
Poloxámero 188
Polisorbato 80
Cloruro de sodio
Citrato de sodio
Solución de hidróxido de sodio al 30%
Dihidrato de trehalosa
WFI

Se utilizaron los siguientes materiales y equipos desechables los Ejemplos y Experimentos de Cribado que siguen.

Artículo	Código	Proveedor
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 filtro de membrana PES (0.22 µm)	Membrana MillexGP Express PES REF SLGP033RS	Millipore
Botellas PETG	3420-1000, 3420-0500, 2019-0250, 3420-0125, 3420-0060, 2019-0030	Nalgene

15

Se utilizó el siguiente empaque en los Ejemplos y Experimentos de Cribado que siguen.

Artículo	Código	Proveedor
Frasco de vidrio Tipo I DIN2R	0212060.6112 1120000A	Nuova Ompi
tapón de 1 mL	S2-F451 RSV; D 21-7S RB2-40	Daikyo Seiko, LTD
tapa abatible de 13 mm	12000350	MS-A

20

Se utilizó el siguiente equipo en los Ejemplos y Experimentos de Cribado que siguen.

Artículo	Mod.	Fabricante
Escalas analíticas	AX205, PG2002-S	Mettler Toledo
Instrumento de xenón Benchtop	Suntest CPS+	Atlas
Pipetas calibradas	P20, P100, P200, P1000	Gilson
HPLC	Alliance	Waters
iCE280	Analizador Fast IEF	Convergent Bioscience
Osmómetro	Osmomat 030/D	Gonotec
PCR	7500 Fast tiempo real	AB Applied Biosystem
Medidores de pH	Seven Multi	Mettler Toledo
Refrigeradores	+2-8°C	Angelantoni
Experto de diseño de Software	ver. 7.1.5	Stat-Ease, Inc.

Artículo	Mod.	Fabricante
Armarios termostáticos	+25°C, +40°C	Angelantoni
Turbidiméetro	2100AN IS	Hach Lange
Espectrofotómetro UV	Lambda 35	Perkin Elmer

Técnicas y Protocolos Analíticos

5 Se emplearon los siguientes métodos analíticos de protocolos, en los Ejemplos y Experimentos de Cribado que siguen, por las razones indicadas en la tabla a continuación:

Método No.	Método analítico	Alcance de la prueba
1	Bioanalizador	Pureza
2	DSF	Temperatura de despliegue
3	iCE280	Perfil de isoformas
4	OD	Contenido de proteína
5	SE-HPLC	Determinación de agregados
6	Nefelometría	Turbidez
7	Osmolalidad	Osmolalidad de solución
8	pH	determinación de pH
9	Partículas subvisibles	Recuento de partículas

10 Los protocolos individuales para cada uno de los métodos analíticos anteriores se describen sucesivamente a continuación, y las referencias en los Ejemplos y Experimentos de Cribado para cualquiera de dichos métodos analíticos utilizan estos protocolos.

1. Pureza - Bioanalizador

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

Soluciones:

20 Mezcla de Gel-colorante (Solución de tinción):

Agregue 25 µL de concentrado de colorante 230plus a un tubo de matriz de gel de proteína 230plus. Agite bien el vórtice y centrifugue el tubo durante 15 segundos. Transfiera a un filtro giratorio y centrifugue a 2500 rpm durante por lo menos 20 minutos. La solución está lista para uso. Almacene la solución a $+5 \pm 3^\circ\text{C}$ durante no más de 4 semanas.

25 Solución decolorante:

Pipetee 650 µL de matriz de gel en un filtro de centrifugado. Centrifugue a 2500 rpm durante por lo menos 25 minutos. Almacene la solución a $+5 \pm 3^\circ\text{C}$ 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 alícuotas para cada chip. Almacene la solución de reserva de tampón de muestra y las alícuotas a -20°C , no más de la fecha de vencimiento provista por el proveedor.

35

Solución madre de maleimida:

40 Disuelva 23.4 mg de maleimida en agua 1mL MilliQ (0.24 M). Centrifugue bien la solución. Posteriormente diluya la solución 1:4 con agua MilliQ (por ejemplo, 50 µL de solución madre + 150 µL de MilliQ). La concentración final de la solución de maleimida diluida es de 60 mM. (Debido a que aún no existen datos disponibles sobre la estabilidad de esta solución, se debe preparar recién antes de comenzar cada sesión analítica).

Solución OTf:

45 Para el análisis de muestras de Adalimumab, la solución reductora se debe preparar con DTT 1M, por lo tanto, disuelva 154.0 mg de DTT en 1 mL de agua MilliQ.

Solución no reductora:

50 Agregue 1 µl de agua MilliQ a una alícuota de tampón de muestra (25 µL) y centrifugue durante 5 segundos. Utilice la solución no reductora dentro de su día de preparación.

Solución reductora:

5 Agregue 1 µl de la solución DTf correspondiente a una alícuota de tampón de muestra (25 µL) y centrifugue durante 5 segundos. Utilice la solución reductora dentro de su día de preparación.

Preparación de la muestra:

10

- Las muestras se analizan a una concentración que varía entre 2.4-3 mg/ml.
- Si es necesario, las muestras se pueden diluir a la concentración objetivo utilizando agua Milli Q.

15

Las muestras se preparan de acuerdo con la Guía del kit de reactivos utilizando los tampones de muestra reductores y no reductores de acuerdo con las instrucciones en la Guía del kit de reactivos y también se mencionó anteriormente. Se recomienda encarecidamente utilizar, a diferencia de la guía, mayores volúmenes para lograr resultados reproducibles y precisos. A continuación, se detalla un ejemplo de cómo preparar la escalera y las muestras:

20

Condición de reducción y no reducción de solución de preparación de muestra.

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 tienen que ser bien mezcladas (a través de vórtex) y giradas abajo todas las Muestras y la Escalera se calientan 5 minutos a 70°C		
agua MilliQ	84 µL	90 µL
centrifugue bien y gire hacia abajo cargando 6 µL de toda la Muestra y Escalera		

Nota 1: Para los IPCs cuya concentración está entre 2.4 mg/ml y 3.0 mg/mL, la preparación de muestra sigue la tabla anterior pero el volumen de Agua MilliQ agregada después de calentar la muestra se calcula con el fin de alcanzar una concentración de proteína final de 0.1 mg/ml.

25

Un Ejemplo de la preparación de muestra para una muestra que tiene concentración entre 2.4 y 3.0 mg/mL, se reporta aquí adelante:

Condición de reducción y no reducción de la solución de preparación de muestra

30

Reactivo	Volumen µl	Volumen Total
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 tienen que ser bien mezcladas (a través de vórtex) y giradas abajo todas las Muestras y la Escalera se calientan 5 minutos a 70°C		
agua MilliQ	72 µL	78 µL
centrifugue bien y gire hacia abajo cargando 6 µL de toda la Muestra y Escalera		

Nota 2: Todos los pozos deben estar cargados. Si el número de muestra es menor que los pozos disponibles, los pozos vacíos se pueden utilizar para duplicados adicionales o muestras en blanco. Preparación del sistema y el chip:

35

- Para limpiar el sistema antes y después de un análisis, llene el "Limpiador de electrodos" con 600IIL MilliQ Water y colóquelo en el Bioanalizador Agilent 2100, cierre la tapa y deje que el sistema cese. No se requiere ninguna acción adicional.

40

- Ajuste la placa base de la estación de cebado del chip en la posición "A" y el clip de jeringa en su posición central.

Preparar el chip

Preparación del sistema
Inserte un nuevo Chip de proteína en la estación de cebado
Pipetee 12 µL de Mezcla de Gel-tinte en el pozo marcado G (arriba a la derecha)
Coloque el émbolo a 1 mL y dosifique la estación de cebado del chip

ES 2 687 600 T3

Presione el émbolo hasta que quede sujeto por el clip
Espere 60 segundos y luego libere el clip
Espere 5 segundos y tire lentamente del émbolo hacia la marca de 1 mL.
Abra la estación de cebado del chip
Retire la solución en este pozo
Pipetee 12 mL de Mezcla de Gel-Tinte en el G bien marcado (arriba a la derecha) y en todos los pozos restantes marcados con G
Pipetee 12 µL de solución decolorante en el pozo marcado con DS

Carga de Escalera y Muestra:

- 5 - Transfiera 6 µL de cada muestra en un pozo de muestra y como pozo de 6 µL de la escalera en el pozo dedicado, que está claramente indicado con un símbolo de escalera.

Coloque el chip en el Bioanalizador Agilent 2100 y comience el análisis en 5 minutos.

Ejemplo de conjunto de muestra

Pozo	Muestra	Cantidad µL
1	Blanco	6
2	Blanco	6
3	Muestra desconocida 1 rep1	6
4	Muestra desconocida 1 rep2	6
5	Muestra desconocida 2 rep1	6
6	Muestra desconocida 2 rep2	6
7	Muestra desconocida 3 rep1	6
8	Muestra desconocida 3 rep2	6
9	Material de referencia corriente rep1	6
10	Material de referencia corriente rep2	6
Escalera	Escalera	6

10

Análisis de datos y evaluación de los resultados:

Para obtener resultados, se deben ejecutar las siguientes operaciones mínimas.

15

- 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.

20

• Los datos brutos se muestran al hacer clic en "Análisis de datos" en el que se enumeran todos los experimentos, llevados a cabo en el día. Haga clic en el experimento de interés y selecciónelo.

25

• El gel generado a partir del experimento elegido se abre automáticamente.

• Los datos se pueden mostrar como un electroferograma o una imagen similar a un gel.

30

La información detallada sobre 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 la proporciona automáticamente el sistema mediante la integración automática, pero si es necesario, se puede aplicar integración manual.

Resultados:

35

En condiciones no reductoras, los resultados se indican como % de Pureza y % LMW (suma de picos antes del monómero).

En condiciones de reducción, los resultados se indican como % de Pureza, como suma de cadena pesada y cadena ligera.

40

Los valores indicativos de peso molecular se reportan en la tabla a continuación:

Peso molecular indicativo del adalimumab		
Condición	Resultados	KDa

No reductora	Monómero	151
Reductora	LC	27
	HC	58

2. Temperatura de despliegue - DSF

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

5

2 microlitros de Sypro Orange (Mancha de gel de proteína naranja, cod. S6650, Life Technologies) previamente diluidos 500 veces en agua para inyección se agregaron a 20 microlitros de solución de producto de fármaco. Después de la adición de Sypro Orange, las soluciones de DP (preparación por triplicado) se cargan en placas de 96 pozos (MicroAmp Fast 96-W Placa de Reacción 0.1 mL, cod. 4346907). Luego, las placas se sellan con una cubierta protectora y transparente (película adhesiva óptica MicroAmp, cod. 4311971) y luego se someten a centrifugación para eliminar las burbujas de aire. Las placas se insertan luego en el sistema 7500 Fast Real-Time AB Applied Biosystem PCR y se escanean en busca de perfiles de emisión a temperaturas desde la temperatura ambiente hasta 90 - 100°C. La dependencia de la intensidad de la emisión de fluorescencia en la temperatura es una curva que normalmente muestra un punto de inversión/interrupción a la temperatura de desnaturalización, parámetro utilizado para comparar las diferentes composiciones.

10

15

3. Perfil de isoformas - iCE280

20

cIEF por iCE280 (perfil de isoformas): Después de la purificación y eliminación de sales con centrifugación en dispositivos centrífugos Amicon Ultra-4 (corte de 10 kDa), las muestras se diluyeron previamente hasta la concentración de 5.0 mg/ml con agua purificada. Luego se realizó una segunda dilución a 1.0 mg/ml con una solución compuesta por: metilcelulosa, Pharmalyte 5-8 (GE Healthcare), Pharmalyte 8-10.5 (GE Healthcare), marcador bajo de pI 7.05 (Proteína Simple), marcador alto de pI 9.50 (proteína simple) y agua purificada. Luego de dilución, las muestras se centrifugaron a 10000 rpm durante 3 minutos. Luego se realiza una etapa de centrifugación adicional (2 minutos a 7000 rpm) en 150 microL de cada muestra transferida en 150 microL de cada muestra transferida en inserciones de vidrio. El cIEF (enfoque isoeléctrico capilar) se llevó a cabo con el sistema iCE280 mediante Proteína Simple, utilizando cartuchos capilares Fc con recubrimiento de ID de 100 micras y longitud total de 50 nm (Cat. No. 101700/101701 por Proteína Simple). La separación de las diversas isoformas se realiza utilizando 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 durante los tiempos de preenfoco y enfoque de 1 y 6 minutos, respectivamente, a un voltaje de 1500 V (preenfoco) y 3000 V (enfoco).

25

30

4. Contenido de proteína - OD

35

Se tomaron medidas de OD (contenido de proteína) en muestras que se diluyeron inicialmente gravimétricamente (se hicieron diluciones independientes por triplicado) con tampón relevante o placebo desde la concentración de partida hasta aproximadamente 10 mg/ml. Las soluciones diluidas se ensayaron para determinar la 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 utilizó como el coeficiente de extinción molar de Adalimumab.

40

5. Determinación de agregados - SE-HPLC

45

Las muestras se diluyeron con DPBS 1X a una concentración de 0.5 mL y se inyectaron (volumen de inyección 20 microL) en un gel Columna TSK Super SW3000 4.6 mm ID X30.0 cm cod.18675 por Tosoh manteniendo las condiciones isocráticas (fase móvil: Fosfato de sodio 50 mM + Perclorato de sodio 0.4 M, pH 6.3 ± 0.1). La detección UV se realizó a 214 nm a una tasa de flujo de 0.35 mL. La duración de cada ejecución analítica fue de 15 minutos. Antes del análisis, las muestras se mantuvieron a 2-8°C en el automuestreador de los sistemas de HPLC Waters Alliance utilizados para esta prueba.

50

6. Turbidez - Nefelometría

55

La turbidez se evaluó como un efecto nefelométrico (efecto basado en el efecto de difusión de la luz causado por partículas con dimensiones normalmente de <1 micra) realizado con un turbidímetro 2100AN IS Turbidímetro de Hach a temperatura ambiente. Se colocaron cantidades mínimas de 3 mL de solución en cubetas de vidrio de volumen reducido y se evaluó el efecto difusivo después de la calibración previa del instrumento con una serie de soluciones estándar (0.1 - 7500 NTU).

7. Determinación de la Osmolalidad - Osmolalidad

60

La osmolalidad se midió en base a la característica crioscópica de las soluciones. Las pruebas se realizaron con un Osmomat 030-D de Gonotech sometiendo a congelación 50 microL de la muestra. La temperatura de congelación

depende de la osmolalidad de la solución (es decir, en presencia de agentes disueltos tales como sales, azúcares, otras especies iónicas y no iónicas, etc.).

8. Determinación del pH - pH

5

El pH se determinó utilizando mediciones potenciométricas realizadas a temperatura ambiente con los medidores Mettler Toledo Seven Multi pH.

9. Conteo de partículas - Partículas subvisibles

10

Las muestras se diluyeron 5 veces con agua purificada hasta un volumen final de 25 mL. El número de partículas se determinó a temperatura ambiente por PAMAS SVSS por Aminstruments recogiendo cuatro series independientes y promediando los resultados para cada fracción dimensional respectiva de interés.

15 Ejemplo 1 - Formulaciones para el primer cribado de formulación

El siguiente primer conjunto de formulaciones (a menudo mencionadas aquí como formulaciones DoE1) se muestran a continuación en la Tabla 1.

20 Tabla 1: Lista de formulaciones DoE1 para los últimos Experimentos de cribado 1

Forma #	Concentración de sal (NaCl)(mM)	Tipo de tampón (10 mM)	pH	Estabilizador
1	25	Acetato	4.6	Clorhidrato de lisina (100 mM)
2	100	Acetato	4.6	Monoclorhidrato de arginina + Ácido aspártico (80 mM + 20 mM)
3	50	Acetato	4.8	Monoclorhidrato de arginina + Ácido aspártico (80 mM + 20 mM)
4	25	Acetato	4.8	Manitol (200 mM)
5	75	Acetato	4.8	Manitol (200 mM)
6	50	Acetato	5.0	Clorhidrato de lisina (100 mM)
7	100	Acetato	5.0	Dihidrato de trehalosa (200 mM)
8	25	Acetato	5.2	Dihidrato de trehalosa (200 mM)
9	75	Acetato	5.2	Monoclorhidrato de arginina + Ácido aspártico (80 mM + 20 mM)
10	75	Acetato	5.2	Dihidrato de trehalosa (200 mM)

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

25

Se diafiltró una alícuota del DS con tampón de acetato de sodio/ácido acético 10 mM a pH 5.0 hasta que se consiguió un intercambio de volumen de tres veces con el tampón. A continuación, se han agregado los excipientes necesarios a los materiales de DS intercambiados con tampón y se ha ajustado el pH al objetivo mediante la adición de una solución diluida de hidróxido de sodio. Cada formulación se filtró a través de filtros de PES de 0.22 µm.

30

En la Tabla 2, se reportan los resultados en términos de recuperación de material y osmolalidad para los tres materiales de DS de intercambio de tampón.

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

Tampón	Después de intercambio				Osmolalidad (mOsm/kg)			
	Volumen DS de partida (mL)	Concentración DS de partida (mg/mL)	proteína tratada (mg)	Volumen Final (mL)		Concentración Final (mg/mL)	proteína recuperada (mg)	Recuperación (%)
Acetato	200	63.3	12660	180	65.2	11736	93	30

Hubo una buena recuperación para el tampón de acetato de sodio (> 90%). Los valores de osmolalidad indican el grado satisfactorio de intercambio de tampón alcanzado, con un residuo mínimo de especies procedentes del DS de origen.

Ejemplo 2 - Formulaciones para el segundo cribado de formulación

El siguiente segundo conjunto de formulaciones (a menudo mencionado aquí como formulaciones DoE2) se muestra a continuación en la Tabla 3 (tal como se deriva de la Tabla 4 a continuación).

Tabla 1: Lista de formulaciones de DoE2 para los Experimentos de Cribado 2 posteriores (formulaciones derivadas de aquellas presentadas en la Tabla 4 con el surfactante adicional indicado)

Formulaciones	Concentración de Polisorbato 80 (mg/mL)		
	0	0.5	1
Forma 1 (que se deriva de la Forma A, Tabla 4)	X	-	-
Forma 2 (que se deriva de la Forma A, Tabla 4)	-	X	-
Forma 3 (que se deriva de la Forma A, Tabla 4)	-	-	X

Tabla 4: Prototipo de formulación derivado del cribado DoE1

Forma	Sal (NaCl) mM	Tipo de tampón (10 mM)	pH	Estabilizador
A	75	Acetato	5.2	Dihidrato de trehalosa (200 mM)

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

Como antes, se diafiltraron alícuotas del DS hasta que se logró un intercambio de volumen de tres veces. A continuación, se han agregado los excipientes necesarios a los materiales de DS intercambiados con tampón y se ha ajustado el pH al objetivo mediante la adición de una solución diluida de hidróxido de sodio. Cada formulación se filtró a través de filtros de PES de 0,22 µm.

En la Tabla 5, se informan los resultados en términos de osmolalidad y turbidez para los materiales de intercambio de tampones DS.

Los valores de osmolalidad (≤ 40 mOsm/kg) indicaron el grado satisfactorio de intercambio de tampón alcanzado, con un residuo mínimo de especies procedentes del DS de origen.

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

Tampón	Turbidez (NTU)	Osmolalidad (mOsm/kg) 29
Acetato	19	

Ejemplo 3 - Formulaciones comparativas para el primer y segundo cribado

Para propósitos de comparación y control, se prepararon u obtuvieron tres formulaciones de referencia, que incluyen Ref-1 (composición de Humira® fabricada por el solicitante); Ref-2 (RMP US - producto de fármaco comercial Humira® de EE. UU.); y Ref-3 (RMP EU - producto de fármaco comercial Humira® de la UE). Todas estas formulaciones de referencia tenían la composición que se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6: Composición de Humira DP

Ingrediente	Cantidad por recipiente (mg) (volumen de llenado = 0.8 mL)	Cantidad (mg/mL)
Adalimumab	40	50
Monohidrato de ácido cítrico	1.04	1.3
Dihidrato de fosfato de sodio dibásico	1.22	1.53
Manitol	9.6	12
Dihidrato de fosfato de sodio monobásico	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 pH a 5.2	q.b. para ajustar pH a 5.2

Cribado

Un primer cribado de formulación (DoE1) condujo a la identificación de diversos factores (por ejemplo, pH, presencia de NaCl, tipo de excipiente) responsable de la estabilidad de proteína y, en última instancia, a la selección de

formulaciones que se buscarían en un segundo cribado (DoE2), que buscaba ajustar las formulaciones y evaluar cómo los surfactantes, como Polisorbato 80, pueden afectar la estabilidad de la proteína.

5 Cada uno de los dos cribados implicaba diversas pruebas analíticas, como se define anteriormente y se hace referencia a continuación, en un rango de diferentes formulaciones que se expusieron a niveles variables de estrés térmico, mecánico y de luz durante períodos prolongados (por ejemplo, 1 mes). Estos cribados de formulación permitieron recopilar una cantidad significativa de datos, lo que proporcionó conocimientos sorprendentes y valiosos que permitieron el desarrollo de nuevas formulaciones ventajosas.

10 Los resultados de los dos cribados de formulaciones se presentan a continuación.

Experimento de cribado 1 - Análisis y cribado de formulaciones del ejemplo 1 frente a formulaciones comparativas del Ejemplo 3

15 El cribado preliminar de DoE (Etapa 1) evaluó el efecto que la fuerza iónica (administrada por NaCl), pH y diferentes estabilizadores ejercen sobre la proteína en el curso de estudios de estabilidad a corto plazo.

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

- 20 - la fuerza iónica (impulsada por la concentración de NaCl, que varió en el rango de 25 mM a 100 mM y se estableció como un factor numérico);
- Se investigó el pH (el rango 4.6 - 6.4 tamponado con acetato);
- 25 - Estabilizador/Excipiente (factor categórico que comprende varios niveles: Clorhidrato de Lisina, Arginina + Ácido Aspártico, Manitol, Dihidrato de Trehalosa).

Estas formulaciones se fabricaron, como se describe en el Ejemplo 1 anterior, partiendo de DS sin polisorbato 80 y, por lo tanto, estaban libres de surfactante.

30 La Tabla 7 a continuación resume las formulaciones probadas dentro de este cribado. Además de las 10 formulaciones propuestas, también se han analizado dos controles como comparadores:

- 35 • producto farmacológico comercial "DP" de Humira (formulado según el Ejemplo 3 anterior)
- sustancia farmacológica MS "DS" formulada como DP comercial Humira (formulado según el Ejemplo 3 anterior)

Tabla 7: Lista de formulaciones DoE1 (Etapa 1) cribadas a través de condiciones estrés térmico (estabilidad a 40°C) y determinación de alto rendimiento de temperatura de despliegue de proteína (DSF).

Forma #	Conc. de sal (NaCl) (mM)	Tipo de tampón (10 mM)	pH	Estabilizador
1	25	Acetato	4.6	Clorhidrato de lisina (100 mM)
2	100	Acetato	4.6	Monoclorhidrato de arginina + Ácido aspártico (80 mM + 20 mM)
3	50	Acetato	4.8	Monoclorhidrato de arginina + Ácido aspártico (80 mM + 20 mM)
4	25	Acetato	4.8	Manitol (200 mM)
5	75	Acetato	4.8	Manitol (200 mM)
6	50	Acetato	5.0	Clorhidrato de lisina (100 mM)
7	100	Acetato	5.0	Dihidrato de trehalosa (200 mM)
8	25	Acetato	5.2	Dihidrato de trehalosa (200 mM)
9	75	Acetato	5.2	Monoclorhidrato de arginina + Ácido aspártico (80 mM + 20 mM)
10	75	Acetato	5.2	Dihidrato de trehalosa (200 mM)
Ref-1	(MS)	Composición de Humira (formulación fabricada con Sustancia de fármaco MS) -Ejemplo 3		
Ref-2	(RMP US)	DP comercial de Humira (USA) -Ejemplo 3		
Ref-3	(RMP EU)	DP comercial de Humira (EU) -Ejemplo 3		

40 Las formulaciones se probaron de acuerdo con el plan presentado en la Tabla 8. Se consideró estrés térmico hasta 1 mes a 40°C. La evaluación de alto rendimiento realizada con la técnica DSF (dirigida a un cribado rápido basado en la determinación de la temperatura de despliegue de la proteína) se realizó en T0.

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

Acelerado (40°C)		Tiempo de estabilidad (semanas)		
Métodos	Prueba	0	2w	4w
OD	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 despliegue	x	-	-

Cribado de Osmolalidad

5

La osmolalidad de las formulaciones de DoE1 compuestas a partir del tampón intercambia materiales de DS (par. 5.1.1) se informa en la Tabla 9.

10

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

Tabla 9: Osmolalidad (mOsm/kg) registrada en el tiempo 0 para formulaciones de cribado DoE1

Forma #	Concentración de sal (NaCl)(mM)	Tipo de tampón (10 mM)	pH	Estabilizador	Tiempo 0
1	25	Acetato	4.6	Clorhidrato de lisina (100 mM)	0.302
2	100	Acetato	4.6	Monoclorhidrato de arginina + Ácido aspártico (80 mM + 20 mM)	0.407
3	50	Acetato	4.8	Monoclorhidrato de arginina + Ácido aspártico (80 mM + 20 mM)	0.339
4	25	Acetato	4.8	Manitol (200 mM)	0.322
5	75	Acetato	4.8	Manitol (200 mM)	0.423
6	50	Acetato	5.0	Clorhidrato de lisina (100 mM)	0.342
7	100	Acetato	5.0	Dihidrato de trehalosa (200 mM)	0.506
8	25	Acetato	5.2	Dihidrato de trehalosa (200 mM)	0.341
9	75	Acetato	5.2	Monoclorhidrato de arginina + Ácido aspártico (80 mM + 20 mM)	0.366
10	75	Acetato	5.2	Dihidrato de trehalosa (200 mM)	0.441
Referencia In-House (composición Humira, Merck Serono DS)					0.374
RMP (USA) Humira					NA
RMP (EU) Humira					0.310

15

1.2 Contenido de proteína (OD)

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

20

La Figura 1 es un diagrama de barras que muestra el contenido de proteína (mg/mL) de las formulaciones DoE1 (del Ejemplo 1), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® comparadoras), en un punto de partida arbitrario (barras azules, tiempo = 0) y después de 4 semanas (barras rojas) de las formulaciones que se calientan a 40°C.

25

Los resultados presentados en la Figura 1, no indican que ocurran cambios significativos en el tiempo. Todas las concentraciones se encontraron en línea con el objetivo de 50 mg/mL.

1.3 Agregación (SE-HPLC)

30

La Figura 2 es un diagrama de barras que muestra el % de agregación, según se determina por SE-HPLC, de las formulaciones DoE1 (del Ejemplo 1), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® comparadoras), en un punto de partida arbitrario (barras azules, tiempo = 0) y después de ambas 2 semanas (barras verdes) y 4 semanas (barras de color naranja) de las formulaciones que se calientan a 40°C. Los agregados totales observados mediante SE-HPLC para estabilidad a 40°C se representan gráficamente en la Figura 2. Se observaron incrementos mínimos en la agregación en todas las formulaciones. Sin embargo, incluso después de 1 mes, todos los niveles de agregación ascendieron a menos del 1%.

35

1.4 Fragmentación (Bioanalizador)

La Figura 3 es un diagrama de barras que muestra el % de fragmentación, según se determina por un Bioanalizador, de las formulaciones DoE1 (del Ejemplo 1), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® comparadoras), en un punto de partida arbitrario (barras azules oscuras, tiempo = 0) y después de ambas 2 semanas (barras rosadas) y 4 semanas (barras azules claras) de las formulaciones que se calientan a 40°C.

En la Figura 3, se reportó la variación de los fragmentos a lo largo del tiempo según lo determinado por el Bioanalizador. Las formulaciones a un pH más ácido (normalmente inferior o igual a 5.0, como en las Formulaciones 1-7) tienden a experimentar velocidades de fragmentación más rápidas. Adicionalmente, la presencia de aminoácidos en este rango de pH puede empeorar considerablemente el perfil de estabilidad (Formulaciones 1-2-3). El efecto perjudicial de especies aminoacídicas también se confirma a pH 5.2 - 5.4 (Formulación 9).

A pH > 5.0 y en presencia de azúcar/poliol, todas las fórmulas, incluidas las referencias, son comparables (fragmentación inferior al 1% después de 1 mes a 40°C).

Los datos se analizaron por medio de ANOVA que confirmó la significación estadística del factor de pH (valor de p < 0.001), lo que también indica que los valores de pH > 5.0 deberían dirigirse a minimizar la fragmentación.

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

1.5 Prueba de pH

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

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

Tabla 10: pH de formulaciones de cribado DoE1 determinadas para estabilidad a 40°C

Forma #	Conc. de sal (NaCl) (mM)	Tipo de tampón (10 mM)	pH	Estabilizador	Tiempo de estabilidad		
					Tiempo 0	2 semanas 40°C	4 semanas 40°C
1	25	Acetato	4.6	Clorhidrato de lisina (100 mM)	4.6	4.7	4.7
2	100	Acetato	4.6	Monoclorhidrato de arginina + Ácido aspártico (80 mM + 20 mM)	4.7	4.6	4.7
3	50	Acetato	4.8	Monoclorhidrato de arginina + Ácido aspártico (80 mM + 20 mM)	4.8	4.8	4.8
4	25	Acetato	4.8	Manitol (200 mM)	4.8	4.8	4.8
5	75	Acetato	4.8	Manitol (200 mM)	4.8	4.8	4.8
6	50	Acetato	5.0	Clorhidrato de lisina (100 mM)	5.0	5.0	5.0
7	100	Acetato	5.0	Dihidrato de trehalosa (200 mM)	5.0	5.0	5.0
8	25	Acetato	5.2	Dihidrato de trehalosa (200 mM)	5.2	5.2	5.2
9	75	Acetato	5.2	Monoclorhidrato de arginina + Ácido aspártico (80 mM + 20 mM)	5.1	5.2	5.2
10	75	Acetato	5.2	Dihidrato de trehalosa (200 mM)	5.2	5.2	5.2
Referencia In-House (composición de Humira, Merck Serono DS)					5.2	5.2	5.2
RMP (USA) Humira					5.3	5.3	5.3
RMP (EU) Humira					5.3	5.3	5.3

30 1.6 Temperatura de despliegue (DSF)

El DSF es un método de alto rendimiento que tiene como objetivo la determinación de la temperatura de despliegue de las proteínas en virtud del aumento de las interacciones con las sondas fluorescentes a medida que se aplican rampas de temperatura a las muestras. Cuando la proteína comienza a desplegarse, expondrá progresivamente los parches hidrofóbicos al solvente que atrae las sondas fluorescentes que pasarán del estado libre en solución (no fluorescente) al estado unido (a través de interacciones hidrofóbicas) con la proteína, aumentando de esta manera el grado de señal fluorescente

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 supone que cuanto mayor es el punto de transición, mayor es la resistencia de la fórmula al estrés térmico.

Los resultados de las evaluaciones conducidas sobre las formulaciones de cribado DoE1 se reportan en la Figura 4. La Figura 4 es un diagrama de barras que muestra la temperatura de despliegue (°C), según se determina por DSF, de las formulaciones DoE1 (del Ejemplo 1), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® comparadoras).

La temperatura de despliegue de las tres formulaciones de referencia es 71 - 72°C. Pocas formulaciones, aparte de las referencias, se encontraron para tener temperatura de despliegues mayor de 70°C, pero aquellas que incluyen:

- Formulaciones 8 y 10 (formulaciones en tampón de acetato de sodio pH 5.2 + Dihidrato de trehalosa en concentraciones de cloruro de sodio variadas)

Por lo tanto, esta prueba confirma los resultados previamente obtenidos para la fragmentación por el Bioanalizador: los polioles/azúcares pueden impactar positivamente la estabilidad térmica de la proteína, especialmente a pH > 5.0, mientras que el cloruro de sodio no parece afectar significativamente su comportamiento.

El modelo de ANOVA para la superficie de respuesta identificó el pH (valor de p <0.01) y el excipiente (0.01 <valor de p <0.05) como los factores significativos que afectan la estabilidad de la proteína.

1.7 Cambio de perfil de isoforma vs RMP

El perfil de isoformas de la fórmula de cribado DoE 10 se ha probado después de 10-11 semanas a 40°C y se ha comparado con muestras de Referencia.

Los datos, en términos de pico principal y variaciones ácidas del grupo, se reportan en la Tabla 11.

Se obtienen variaciones comparables para las cinco muestras analizadas.

Tabla 11: Perfil de isoformas por iCE280 de las formulaciones más prometedoras del cribado 1 de DoE y referencias.

Principal			
ID	Tiempo 0	10 semanas (40°C)	11 semanas (40°C)
DoE1-10	56.7	40.1	-
Ref-1 (MS)	55.8	38.5	-
Ref-3 RMP (EU)	56.5	40.7	-
Ref-2 RMP (US)	56.8	40.6	-
Grupo ácido			
ID	Tiempo 0	10 semanas (40°C)	11 semanas (40°C)
DoE1-10	19.3	39.3	-
Ref-1 (MS)	19.8	40.5	-
Ref-3 RMP (EU)	19.5	38.9	-
Ref-2 RMP (US)	20.2	39.8	-

Conclusión del experimento de cribado 1

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

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

La formulación A corresponde a la Formulación 10 DoE1 y se reportaron los datos reales.

Comparando estas fórmulas con el RMP, se puede concluir que el comportamiento de estas formulaciones prototipo 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 cribado

Forma	Sal (NaCl) mM	Tipo de tampón (10 mM)	pH	Estabilizador
A	75	Acetato	5.2	Dihidrato de trehalosa (200 mM)

De forma algo inesperada, las formulaciones que contenían dihidrato de trehalosa como el único estabilizador se comportaron muy bien, especialmente en términos de inhibición de la fragmentación, inhibición de despliegue y mantenimiento del pH. Dichas formulaciones basadas en trehalosa también exhibieron un buen rendimiento en términos de agregación y precipitación. Esa trehalosa fue un candidato tan fuerte como un estabilizador, especialmente por sí solo, fue extremadamente prometedor en vista de sus propiedades antioxidantes, que impartiría mayor estabilidad química a largo plazo (especialmente frente a la oxidación y/o fotooxidación) a las formulaciones de adalimumab. Adicionalmente, esa trehalosa se puede utilizar sola y aún así exhibir un rendimiento excelente, se consideró especialmente alentadora y allanó el camino a formulaciones menos complejas que emplean menos componentes, lo que a su vez reduciría el procesamiento y los costes asociados con la producción del producto farmacéutico de adalimumab. Como tales, estas formulaciones con base en trehalosa se tomaron en una segunda ronda de experimentos de cribado para ajustar las formulaciones.

Experimento de cribado 2 - Análisis y cribado de formulaciones del ejemplo 2 frente a formulaciones comparativas del ejemplo 3

Se identificó un prototipo de formulación del cribado anterior (Tabla 12). Dado que la etapa anterior se realizó sin agregado de surfactante, la segunda etapa fue cribar una serie de niveles de surfactante de Polisorbato 80 compuesto (rango: 0-1 mg/mL) con el fin de evaluar si se requiere 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 cribado.

Normalmente, se ha observado que los surfactantes contrastan la agregación inducida por el estrés mecánico y, por lo tanto, se han llevado a cabo pruebas de estrés por agitación para evaluar cómo el Polisorbato 80 afecta la estabilidad de la proteína y la respuesta a la agitación.

Como en la Etapa 1, las composiciones de referencia descritas en el Ejemplo 3 también se han evaluado para proporcionar un criterio de referencia para el desarrollo de una nueva formulación.

La lista completa de análisis conducidos en este bloque de formulaciones se reporta en la Tabla 13. En este segundo cribado, las formulaciones respectivas se expusieron a tres tipos diferentes de estrés, térmico, mecánico y por luz.

Tabla 13: Panel de pruebas analíticas realizadas con formulaciones DoE2 (Etapa 2): condiciones de estrés térmico de 1 mes a 40°C (A), esfuerzo de agitación a 200 rpm (B) y exposición a la luz de acuerdo con ICH Q1B (C).

A. Estrés térmico a 40°C				
Acelerado (40°C)		Tiempo de estabilidad (semanas)		
Métodos	Prueba	0	2w	4w
OD	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 despliegue	x	-	-
B. Condiciones de estrés de agitación				
Estrés de agitación (200 rpm)		Tiempo de estabilidad (horas)		
Métodos	Prueba	0	24 h	48 h
OD	Contenido	x	-	-
SE-HPLC	Agregados	x	x	x
Bioanalizador	Pureza	x	x	x
pH	pH	x	x	x
Nefelometría	Turbidez	x	x	x
C. Exposición a la luz 7 horas de exposición a 765W/m ² (ICH Q1B).				
Exposición a la luz		Muestra		
Métodos	Prueba	Tiempo 0	Expuesto	
OD	Contenido	x	-	
iCE280	Isoformas	x	x	
Nefelometría	Turbidez	x	x	x

C. Exposición a la luz 7 horas de exposición a 765W/m ² (ICH Q1B).			
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 al calentar una muestra de las formulaciones relevantes a la temperatura estipulada durante el tiempo estipulado (normalmente 2 semanas o 4 semanas/1 mes).

- 5 Las pruebas de esfuerzo mecánico se realizaron al agitar mecánicamente una muestra de las formulaciones relevantes a temperatura ambiente a 200 rpm durante el período de tiempo estipulado (normalmente 24 horas o 48 horas).

10 Las pruebas de estrés a la luz se realizaron simplemente al exponer una muestra de las formulaciones relevantes a 765 W/m² de luz (de acuerdo con las directrices ICH Q1 B 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 cribado DoE2 se reporta en la Tabla 14. Los valores, comprendidos en el rango 378 - 401 mOsm/kg probablemente estén sobreestimados debido a la presencia de dihidrato de trehalosa que puede conducir a un aumento en la viscosidad que afecta el punto crioscópico de las soluciones y, por lo tanto, la osmolalidad. Esto se confirmó mediante 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 cribado DoE2 (no diluido probado)

Forma #	Concentración de sal (NaCl)(mM)	Tipo de tampón (10 mM)	pH	Estabilizador	Surfactante (Polisorbato 80) concentración (mg/mL)	Tiempo 0
DoE2-1	50	Acetato	5.2	Dihidrato de trehalosa (200 mM)	0	390
DoE2-2	50	Acetato	5.2	Dihidrato de trehalosa (200 mM)	0.5	386
DoE2-3	50	Acetato	5.2	Dihidrato de trehalosa (200 mM)	1	388

2.2 Contenido de proteína (OP)

25 El contenido de proteína de todas las formulaciones DoE2 en el tiempo 0 estuvieron en línea con el objetivo de concentración de proteína de 50 mg/mL (Tabla 15).

30 Tabla 15: Contenido de proteína (OD) de formulaciones de cribado DoE2 (no probadas no diluidas)

Forma #	Concentración de sal (NaCl)(mM)	Tipo de tampón (10 mM)	pH	Estabilizador	Surfactante (Polisorbato 80) concentración (mg/mL)	Tiempo 0
DoE2-1	50	Acetato	5.2	Dihidrato de Trehalosa (200 mM)	0	50.6
DoE2-2	50	Acetato	5.2	Dihidrato de Trehalosa (200 mM)	0.5	52.0
DoE2-3	50	Acetato	5.2	Dihidrato de Trehalosa (200 mM)	1	51.3

2.3 Agregados con estrés térmico (SE-HPLC)

35 Las variaciones en los agregados totales por SE-HPLC se presentan en la Figura 5 que es un diagrama de barras que muestra el % de agregación, según se determina por SE-HPLC, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® comparadoras), en un punto de partida arbitrario (barras rojas, tiempo = 0) y después de ambas 2 semanas (barras verdes) y 4 semanas (barras púrpura) de las formulaciones que se calientan a 40°C.

Se observaron cambios mínimos para toda la formulación, estando la cantidad de agregados totales después de un mes a 40°C por debajo del 1%.

5 Los desempeños de las formulaciones de cribado DoE2 son comparables/ligeramente mejores que aquellas de los materiales de RMP.

2.4 Fragmentación con estrés térmico (Bioanalizador)

10 Las variaciones en fragmentos por el Bioanalizador se presentan en la Figura 6. La Figura 6 es un diagrama de barras que muestra el % de fragmentación, según se determina por un Bioanalizador, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® comparadoras), en un punto de partida arbitrario (barras azules, tiempo = 0) y después de ambas 2 semanas (barras rojas) y 4 semanas (barras verdes) de las formulaciones que se calientan a 40°C.

15 En acetato de sodio, la presencia de Polisorbato 80 a 1 mg/mL parece mejorar ligeramente la estabilidad (cfr. DoE2 - 3 frente a DoE2 - 1 y DoE2 - 2) proporcionando rendimientos comparables a aquellos observados en el RMP.

2.5 Perfil de isoformas con estrés térmico (iCE280)

20 El principal pico y cambio de grupo ácido de las tres formulaciones durante 1 mes a 40°C se reporta en las Figuras 7 y 8 respectivamente

25 La Figura 7 es un diagrama de barras que muestra el perfil principal de isoformas pico, según se determina por análisis iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de partida arbitrario (barras azules, tiempo = 0) y después de ambas 2 semanas (barras rojas) y 4 semanas (barras verdes) de las formulaciones que se calientan a 40°C.

30 La Figura 8 es un diagrama de barras que muestra el perfil de las isoformas del pico del grupo ácido, según se determina por análisis iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de partida arbitrario (barras azules, tiempo = 0) y después de ambas 2 semanas (barras rojas) y 4 semanas (barras verdes) de las formulaciones que se calientan a 40°C.

Estos resultados confirman las evidencias experimentales ya destacadas por iCE280 sobre las formulaciones de prototipos (resultantes del primer cribado).

35 Los resultados, en términos de grupo ácido, están en línea con las observaciones hechas para el pico principal.

2.6 Cribado de pH con estrés térmico

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

El pH fue completamente estable durante el periodo de prueba.

Tabla 16: Cribado DoE2: pH (estrés térmico a 40°C)

Forma #	Concentración de sal (NaCl) (mM)	Tipo de tampón (10 mM)	pH	Estabilizador	Concentración de surfactante (Polisorbato 80) (mg/mL)	Tiempo 0	2 semanas (40°C)	4 semanas (40°C)
DoE2-1	50	Acetato	5.2	Dihidrato de trehalosa (200 mM)	0	5.2	5.2	5.2
DoE2-2	50	Acetato	5.2	Dihidrato de trehalosa (200 mM)	0.5	5.2	5.3	5.3
DoE2-3	50	Acetato	5.2	Dihidrato de trehalosa (200 mM)	1	5.2	5.3	5.3

45 2.7 Turbidez con estrés térmico (nefelometría)

50 La Figura 9 es un diagrama de barras que muestra la turbiedad, según se determina por Nefelometría, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de partida arbitrario (barras azules, tiempo = 0) y después de ambas 2 semanas (barras rojas) y 4 semanas (barras verdes) de las formulaciones que se calientan a 40°C.

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

Es importante destacar que los valores de turbidez de Humira RMP están normalmente alrededor de 10 NTU, en línea con nuestras fórmulas.

2.8 Agregados con estrés mecánico (SE-HPLC)

5 La Figura 10 es un diagrama de barras que muestra el % de agregación, según se determina por SE-HPLC, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de partida arbitrario (barras azules, tiempo = 0) y después de ambas 24 horas (barras rojas) y 48 horas (barras verdes) de las formulaciones que se agitan mecánicamente (agitación).

10 Las variaciones en los agregados totales por SE-HPLC se presentan en la Figura 10.

Sorprendentemente, no se observan cambios (DoE2 - 1 y DoE2 - 3) o un cambio máximo de + 0.1% (DoE2 - 2).

2.9 Fragmentación con estrés mecánico (Bioanalizador)

15 La Figura 11 es un diagrama de barras que muestra el % de fragmentación, según se determina por un Bioanalizador, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de partida arbitrario (barras azules, tiempo = 0) y después de ambas 24 horas (barras rojas) y 48 horas (barras verdes) de las formulaciones que se agitan mecánicamente (agitación).

20 Las variaciones en los fragmentos por el Bioanalizador se presentan en la Figura 11. se observan cambios mínimos, siendo todos los valores registrados iguales o menores al 0.5%.

25 Después de 48 hora agitación a temperatura ambiente todas las muestras presentan fragmentación en el rango 0.2 - 0.4%. No se resaltó ninguna tendencia hacia los incrementos de fragmentación luego de agitación mecánica.

2.10 Cribado de pH con estrés mecánico

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

Tabla 17: Cribado DoE2: pH (agitación mecánica)

Forma #	Concentración de sal (NaCl) (mM)	Tipo de tampón (10 mM)	pH	Estabilizador	Concentración de surfactante (Polisorbato 80) (mg/mL)	Tiempo 0	24 horas	48 horas
DoE2-1	50	Acetato	5.2	Dihidrato de trehalosa (200 mM)	0	5.2	5.2	5.2
DoE2-2	50	Acetato	5.2	Dihidrato de trehalosa (200 mM)	0.5	5.2	5.3	5.3
DoE2-3	50	Acetato	5.2	Dihidrato de trehalosa (200 mM)	1	5.2	5.3	5.3

35 2.11 Turbidez con estrés mecánico (Nefelometría)

La Figura 12 es un diagrama de barras que muestra la turbiedad, según se determina por Nefelometría, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) en un punto de partida arbitrario (barras azules, tiempo = 0) y después de ambas 24 horas (barras rojas) y 48 horas (barras verdes) de las formulaciones que se agitan mecánicamente (agitación). No se observaron cambios.

2.12 Agregados con estrés por luz (SE-HPLC)

45 La Figura 13 es un diagrama de barras que muestra el % de agregación, según se determina por SE-HPLC, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® comparadoras), antes de exposición a luz (barras azules, tiempo = 0) y después de exposición de luz de 7 horas a 765 W/m² (barras rojas).

También se hicieron comparaciones con muestras de Humira (de EE. UU. Y UE) tratadas en las mismas condiciones. En el RMP, la agregación aumenta hasta un 9 - 15% luego de exposición a la luz (a tiempo 0 agregados es inferior al 1%). Todas las formulaciones de DoE2 presentan aumentos comparables o menores y por lo tanto mejor/similar resistencia al estrés térmico. Más en detalle:

5

- Formulaciones en tampón de acetato: 4.3 → 6.8% de agregados totales luego de exposición a la luz

2.13 Fragmentación con estrés por luz (Bioanalizador)

10

La Figura 14 es un diagrama de barras que muestra el % de fragmentación, según se determina por un Bioanalizador, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® comparadoras), antes de exposición a luz (barras azules, tiempo = 0) y después de exposición de luz de 7 horas a 765 W/m² (barras rojas).

15

Se destacaron incrementos mínimos (+ 0.3% como máximo, después de la exposición). Todas las cantidades de fragmentación están bien por debajo de 1% después de exposición de 7 horas (Figura 14).

2.14 Perfil de isoformas con estrés por luz (iCE2280)

20

La Figura 15 es un diagrama de barras que muestra el perfil principal de isoformas pico, según se determina por análisis iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® comparadoras), antes de exposición a luz (barras azules, tiempo = 0) y después de exposición de luz de 7 horas a 765 W/m² (barras rojas).

25

La Figura 16 es un diagrama de barras que muestra el perfil de las isoformas del pico del grupo ácido, según se determina por análisis iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® comparadoras), antes de exposición a luz (barras azules, tiempo = 0) y después de exposición de luz de 7 horas a 765 W/m² (barras rojas).

30

En el RMP de Humira, se observa la exposición a la luz determina los efectos significativos: lo más relevante es que disminuye la abundancia del pico principal (alrededor del -9%) y el aumento concurrente del grupo ácido (hasta el 15%), relacionado con fenómenos de fotooxidación.

35

Las fórmulas de acetato pueden mejorar considerablemente la resistencia de la proteína al fenómeno de degradación: las disminuciones en la abundancia del pico principal son alrededor de -3.5% o menores, los aumentos en el grupo ácido calificaron un máximo de + 4%.

2.15 Turbiedad con estrés por luz (Nefelometría)

40

La Figura 17 es un diagrama de barras que muestra la turbiedad, según se determina por Nefelometría, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) antes de exposición a luz (barras azules, tiempo = 0) y después de exposición de luz de 7 horas a 765 W/m² (barras rojas). Esencialmente no se observaron cambios.

2.16 Cribado de pH con estrés por luz

45

La variación en el pH de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), durante un periodo de tiempo durante el cual se exponen las formulaciones durante 7-horas a la luz a 765 W/m², se muestra en la Tabla 18. No se observaron cambios.

Tabla 18: Cribado DoE2: pH (exposición a la luz)

50

Forma #	Concentración de sal (NaCl)(mM)	Tipo de tampón (10 mM)	pH	Estabilizador	Surfactante (Polisorbato 80) concentración (mg/mL)	Tiempo 0	Después de exposición
DoE2-1	50	Acetato	5.2	Dihidrato de trehalosa (200 mM)	0	5.2	5.2
DoE2-2	50	Acetato	5.2	Dihidrato de trehalosa (200 mM)	0.5	5.2	5.3
DoE2-3	50	Acetato	5.2	Dihidrato de trehalosa (200 mM)	1	5.2	5.3

2. 17 Efecto del surfactante sobre ciclos de congelación-descongelación

Se han determinado los perfiles de isoformas, agregados y partículas subvisibles de las tres formulaciones de DoE2 antes y después de cinco ciclos de congelación-descongelación (-80°C → temperatura ambiente) con el fin de evaluar si el surfactante ejerce cualquier impacto.

5 La Figura 18 es un diagrama de barras que muestra el perfil principal de isoformas pico, según se determina por análisis iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) antes de (barras azules, tiempo = 0) y después de m² (barras rojas) cinco ciclos de congelación-descongelación (-80°C → temperatura ambiente).

10 La Figura 19 es un diagrama de barras que muestra el perfil de las isoformas del pico del grupo ácido, según se determina por análisis iCE280, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) antes de (barras azules, tiempo = 0) y después de m² (barras rojas) cinco ciclos de congelación-descongelación (-80°C → temperatura ambiente).

15 La Figura 20 es un diagrama de barras que muestra el % de agregación, según se determina por SE-HPLC, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2), junto con estándares de referencia (que representan formulaciones HUMIRA® comparadoras) antes de (barras azules, tiempo = 0) y después de m² (barras rojas) cinco ciclos de congelación-descongelación (-80°C → temperatura ambiente).

20 La Figura 21 es un diagrama de barras que muestra la concentración numérica (#/mg) de partículas subvisibles con un tamaño de partícula menor de o igual a 10 micras, según se determina por análisis de conteo de partículas subvisible, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) antes de (barras azules, tiempo = 0) y después de m² (barras rojas) cinco ciclos de congelación-descongelación (-80°C → temperatura ambiente).

25 La Figura 22 es un diagrama de barras que muestra la concentración numérica (#/mg) de partículas subvisibles con un tamaño de partícula menor de o igual a 25 micras, según se determina por análisis de conteo de partículas subvisible, de las formulaciones DoE2 (del Ejemplo 2) antes de (barras azules, tiempo = 0) y después de m² (barras rojas) cinco ciclos de congelación-descongelación (-80°C → temperatura ambiente).

30 No se observaron cambios en las isoformas y en los agregados (Figuras 18-20) luego de la congelación-descongelación, mientras que se resaltaron cambios mínimos no críticos (Figuras 21-22) en partículas subvisibles, y se encontró que no estaban relacionados con la presencia de surfactante.

Conclusión del experimento de cribado 2

35 Sobre la base de los datos recopilados, relevantes para el estrés térmico, mecánico y ligero, se puede hacer la siguiente conclusión:

Formulaciones en tampón de acetato de sodio/ácido acético 10 mM a pH 5.2 (DoE2 - 1, DoE2 - 2, DoE2 - 3):

- 40 - Luego de estrés térmico, se destacaron los rendimientos comparables o mejores (menor aumento en la agregación) que Humira. Impacto beneficioso derivado de concentraciones más altas de polisorbato 80.
- Sin cambios en los atributos de calidad al agitar mecánicamente.
- 45 - Rendimiento mejorado con respecto a Humira cuando se somete a irradiación continua (7 horas).

Con base en el trabajo de cribado realizado sobre diferentes formulaciones que varían en tampón/pH, estabilizador, cantidad de agente de isotonicidad (NaCl) y surfactante (polisorbato 80), la mejor composición, que muestra características comparables o incluso mejoradas con respecto a Humira en diferentes condiciones de estrés (térmico, mecánico, por luz) se ha identificado como:

Ingrediente	Cantidad (mg/mL)
Adalimumab	50
Ácido acético glacial al 100%	0.60 *
Dihidrato de trehalosa	75.67 **
Polisorbato 80	1.00
Cloruro de sodio	2.92 ***
WFI y hidróxido de sodio	q.b. para ajustar pH a 5.2
* que corresponde a tampón de acetato de sodio/ácido acético 10 mM; **que corresponde a 200 mM; *** que corresponde a 50 mM	

Dichas formulaciones se pueden incorporar fácilmente dentro de jeringas de vidrio precargadas con agujas 29G ½”.

ABREVIATURAS

55 DoE: Diseño del experimento

ES 2 687 600 T3

DP:	Producto farmacéutico
DS:	Sustancia farmacéutica
DSF:	fluorimetría de barrido diferencial
OD:	densidad óptica
PES:	Polietersulfona
rpm:	vueltas por minuto
RT:	Temperatura ambiente
SE-HPLC:	cromatografía líquida de alta resolución de exclusión por tamaño
SMI:	instrucciones de fabricación resumidas
SOP:	Procedimiento operativo estándar
WI:	Instrucciones de trabajo

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica acuosa que comprende:

- 5 (a) adalimumab;
 (b) un agente de tamponamiento de acetato (o sistema de tampón de acetato);
 (c) un estabilizador de azúcar, en el que el estabilizador de azúcar es un disacárido no reductor seleccionado del grupo que incluye trehalosa y sacarosa
 (d) polisorbato 80; y

10 en la que la composición:

- tiene un pH entre 5.0 y 5.5;
- es ya sea libre de arginina o comprende arginina en una concentración de a lo sumo 0.1 mM;
- 15 • es ya sea libre de agentes de tamponamiento de fosfato o comprende un sistema de tampón de fosfato en una concentración de a lo sumo 0.1 mM;
- es ya sea libre de aminoácidos o comprende uno o más aminoácidos en una concentración (colectiva) de a lo sumo 0.1 mM; y
- es ya sea libre de surfactantes, con la excepción de polisorbato 80, o comprende uno o más de los surfactantes que excluyen polisorbato 80 en una concentración colectiva de a lo sumo 0.001 mM.

2. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en la reivindicación 1, en la que el estabilizador de azúcar es sacarosa.

25 3. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en la reivindicación 1, en la que el estabilizador de azúcar es trehalosa.

4. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que la composición comprende el estabilizador de azúcar a una concentración de 100 a 300 mM.

30 5. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que la composición comprende el agente de tamponamiento de acetato (o sistema de tampón de acetato) a una concentración de 5 a 50 mM.

35 6. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que la composición comprende el adalimumab a una concentración de 25 a 75 mg/mL.

7. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que la composición está libre de aminoácidos.

40 8. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que la composición es (sustancialmente o completamente) libre de polisorbato 20.

45 9. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que la temperatura de despliegue de proteína del adalimumab en la composición farmacéutica líquida es mayor de o igual a 70°C.

10. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que la composición comprende:

- 50 (a) adalimumab;
 (b) un agente de tamponamiento de acetato (o sistema de tampón de acetato);
 (c) estabilizador de azúcar 100 a 300 mM, en la que el estabilizador de azúcar es un disacárido no reductor seleccionado del grupo que incluye trehalosa y sacarosa; y
 55 (d) 0.05 a 1.5 mg/mL de polisorbato 80; y

en la que la composición:

- tiene un pH entre 5.0 y 5.5;
- 60 • es ya sea libre de arginina o comprende arginina en una concentración de a lo sumo 0.1 mM;
- es ya sea libre de agentes de tamponamiento de fosfato o comprende un sistema de tampón de fosfato en una concentración de a lo sumo 0.1 mM;
- es ya sea libre de aminoácidos o comprende uno o más aminoácidos en una concentración (colectiva) de a lo sumo 0.1 mM; y
- 65 • es ya sea libre de surfactantes, con la excepción de polisorbato 80, o comprende uno o más de los surfactantes (que excluyen polisorbato 80) en una concentración colectiva de a lo sumo 0.001 mM.

11. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que la composición comprende:

- 5 (a) 25 a 75 mg/mL de adalimumab;
 (b) agente de tamponamiento de acetato 5 a 50 mM (o sistema de tampón de acetato);
 (c) estabilizador de azúcar 100 a 300 mM, en el que el estabilizador de azúcar es un disacárido no reductor seleccionado del grupo que incluye trehalosa y sacarosa; y
 (d) 0.9 a 1.1 mg/mL de polisorbato 80; y

10 en el que la composición:

- tiene un pH entre 5.1 y 5.3;
- es ya sea libre de arginina o comprende arginina en una concentración de a lo sumo 0.1 mM;
- 15 • es ya sea libre de agentes de tamponamiento de fosfato o comprende un sistema de tampón de fosfato en una concentración de a lo sumo 0.1 mM;
- es ya sea libre de aminoácidos o comprende uno o más aminoácidos en una concentración (colectiva) de a lo sumo 0.1 mM; y
- es ya sea libre de surfactantes, con la excepción de polisorbato 80, o comprende uno o más de los surfactantes (que excluyen polisorbato 80) en una concentración colectiva de a lo sumo 0.001 mM.

12. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que la composición comprende:

- 25 (a) 45 a 55 mg/mL de adalimumab;
 (b) agente de tamponamiento de acetato 5 a 50 mM (o sistema de tampón de acetato);
 (c) estabilizador de azúcar 150 a 300 mM, en el que el estabilizador de azúcar es un disacárido no reductor seleccionado del grupo que incluye trehalosa y sacarosa; y
 (d) 0.9 a 1.1 mg/mL de polisorbato 80; y

30 en el que la composición:

- tiene un pH entre 5.1 y 5.3;
- está libre de arginina;
- 35 • está libre de agentes de tamponamiento de fosfato;
- está libre de aminoácidos; y
- está libre de surfactantes, con la excepción de polisorbato 80.

13. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que la composición comprende:

- 40 (a) 45 a 55 mg/mL de adalimumab;
 (b) sistema de tampón de acetato 5 a 50 mM que comprende acetato de sodio;
 (c) sacarosa 150 a 300 mM; y
 45 (d) 0.9 a 1.1 mg/mL de polisorbato 80; y

en el que la composición:

- tiene un pH entre 5.1 y 5.3;
- 50 • está libre de arginina;
- está libre de agentes de tamponamiento de fosfato;
- está libre de aminoácidos; y
- está libre de surfactantes, con la excepción de polisorbato 80.

55 14. Un dispositivo de suministro de fármaco que comprende una composición farmacéutica líquida como se reivindica en cualquier reivindicación precedente.

15. Una composición farmacéutica líquida como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis crónica moderada a severa y/o artritis idiopática juvenil.

60

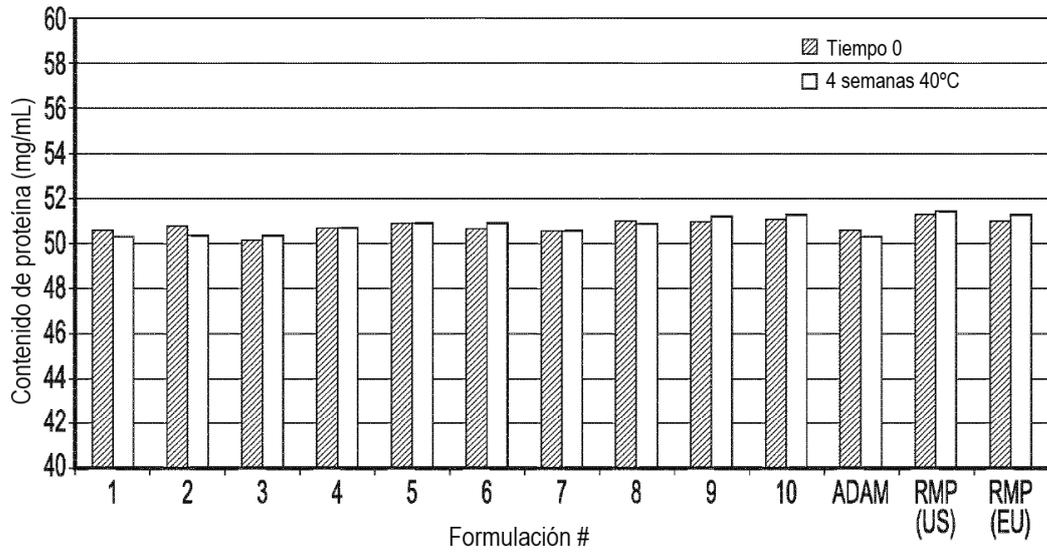


FIG. 1

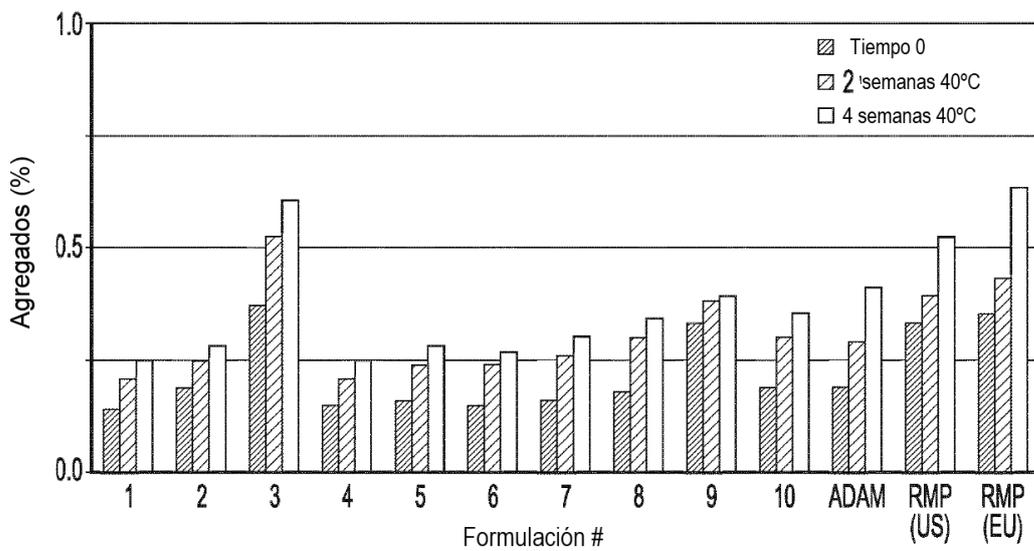


FIG. 2

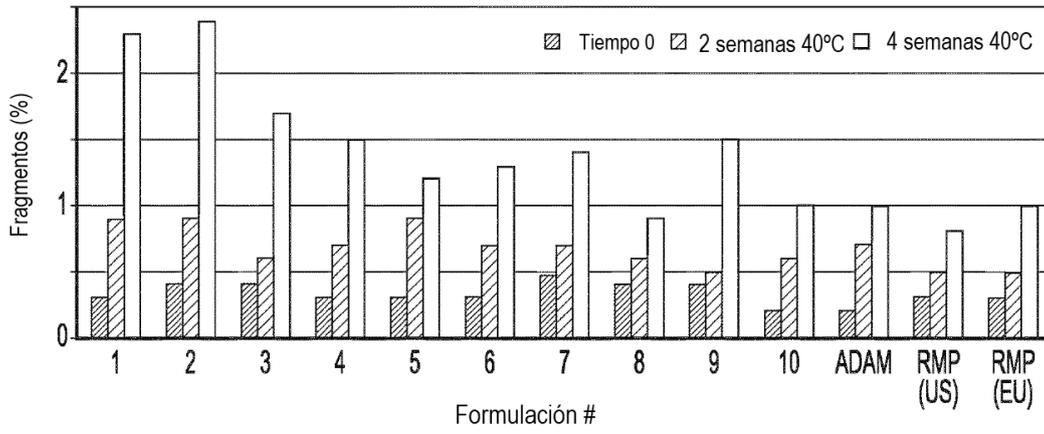


FIG. 3

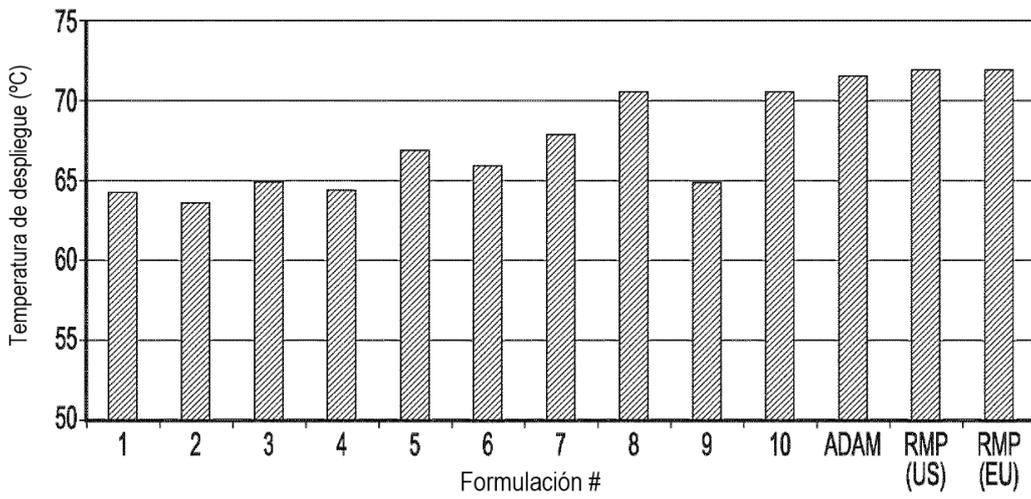


FIG. 4

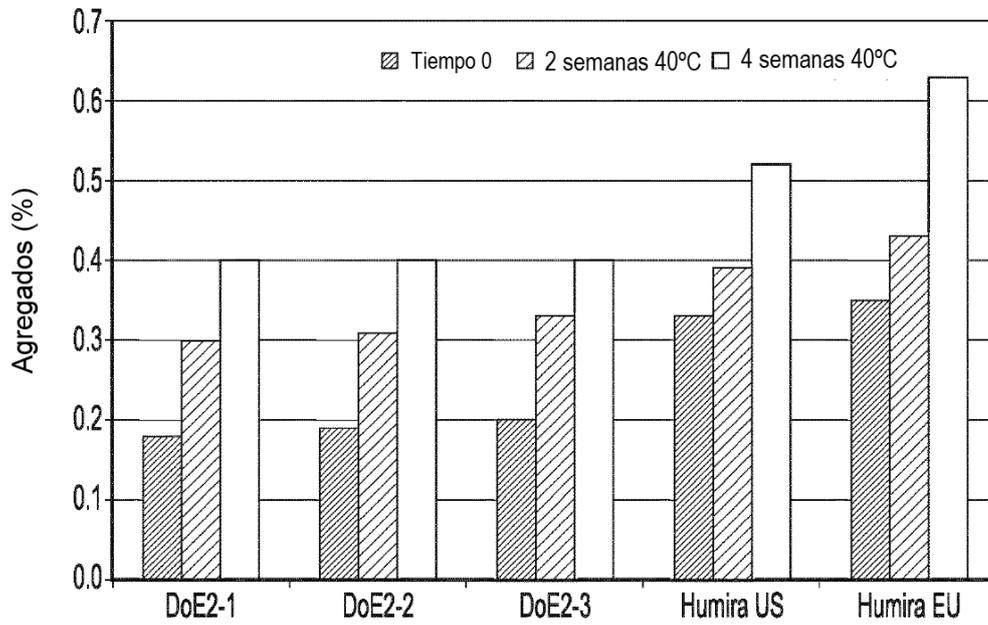


FIG. 5

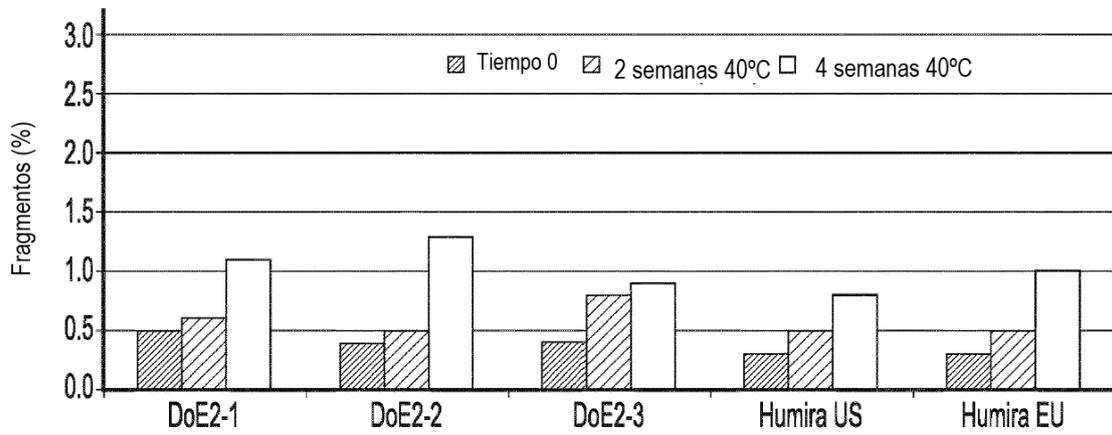


FIG. 6

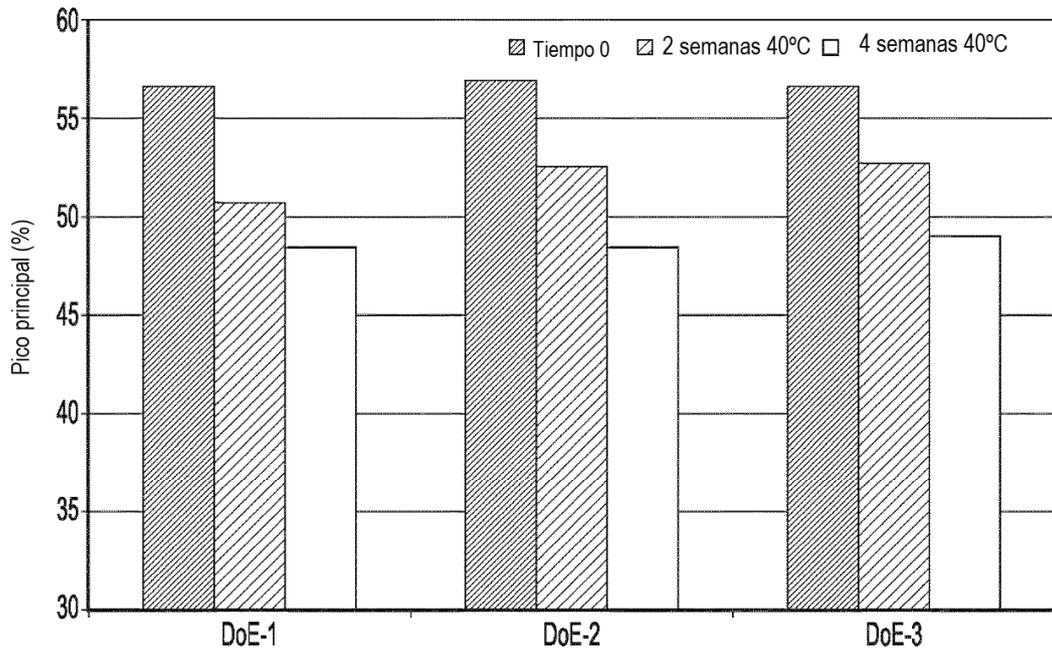


FIG. 7

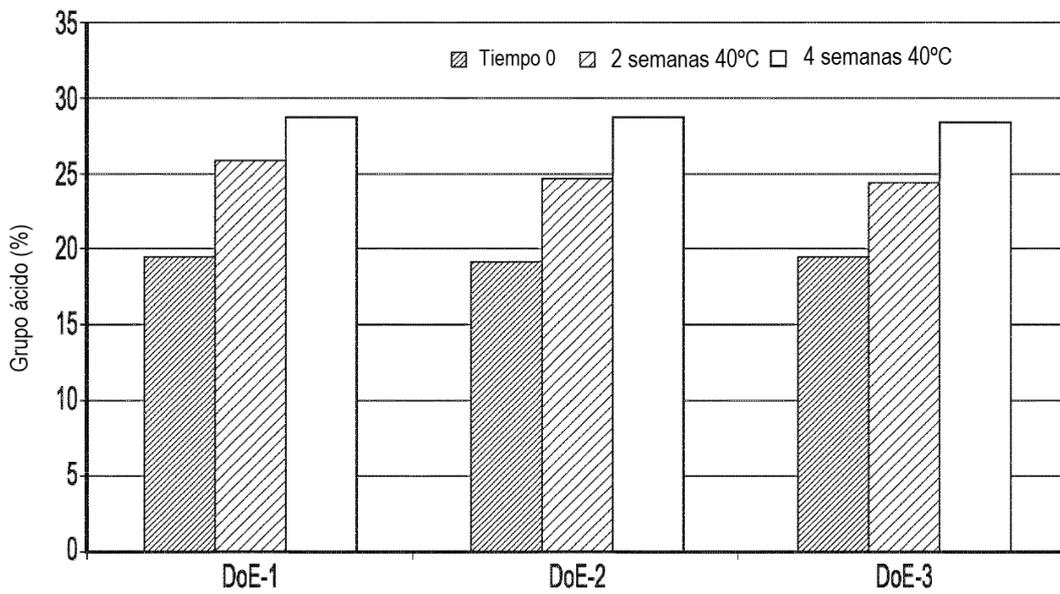


FIG. 8

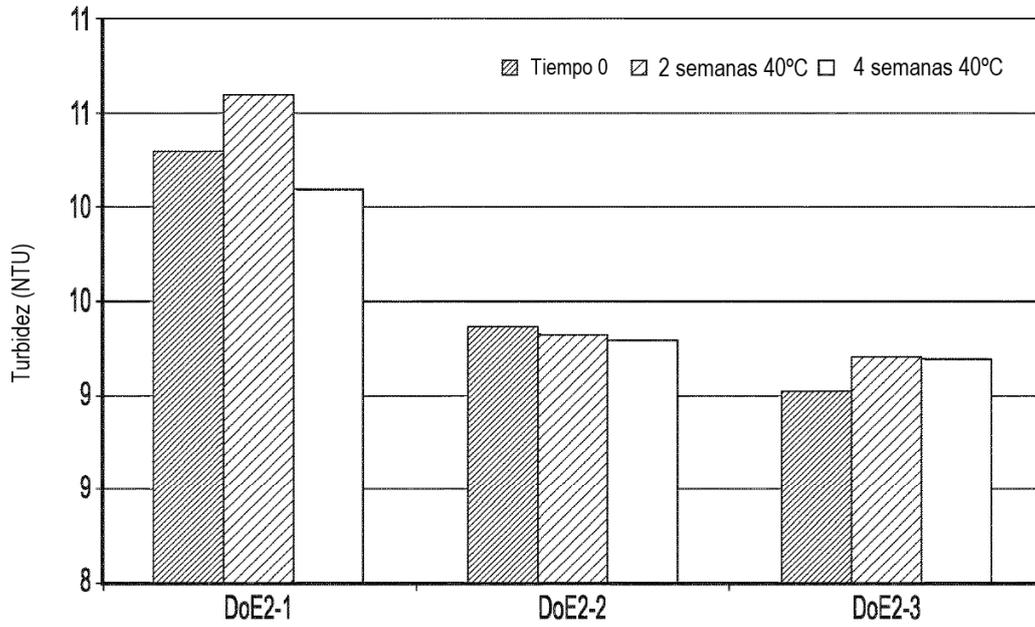


FIG. 9

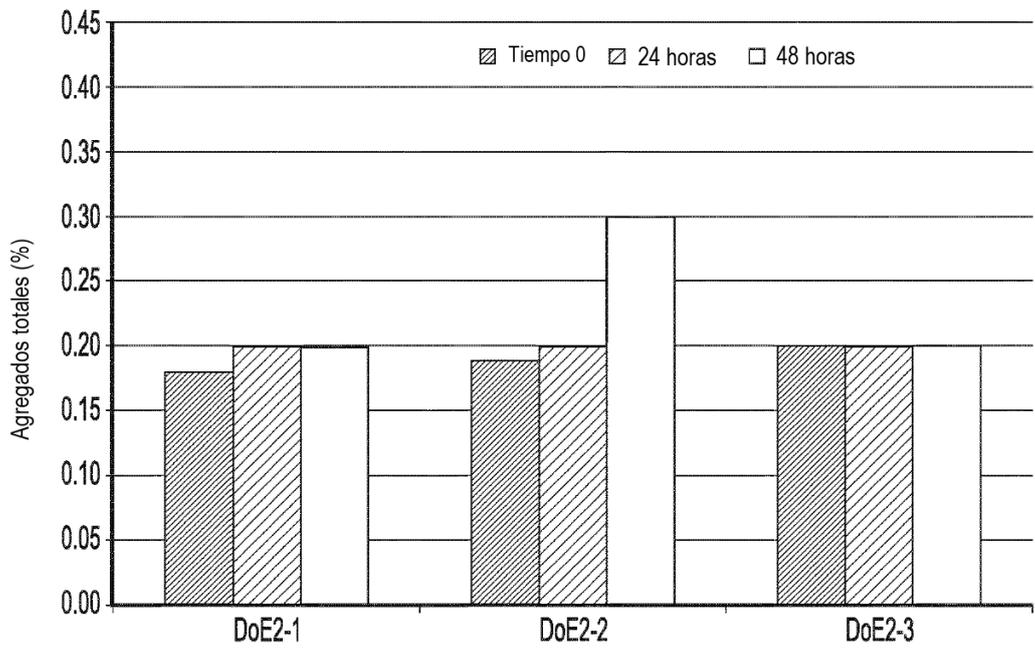


FIG. 10

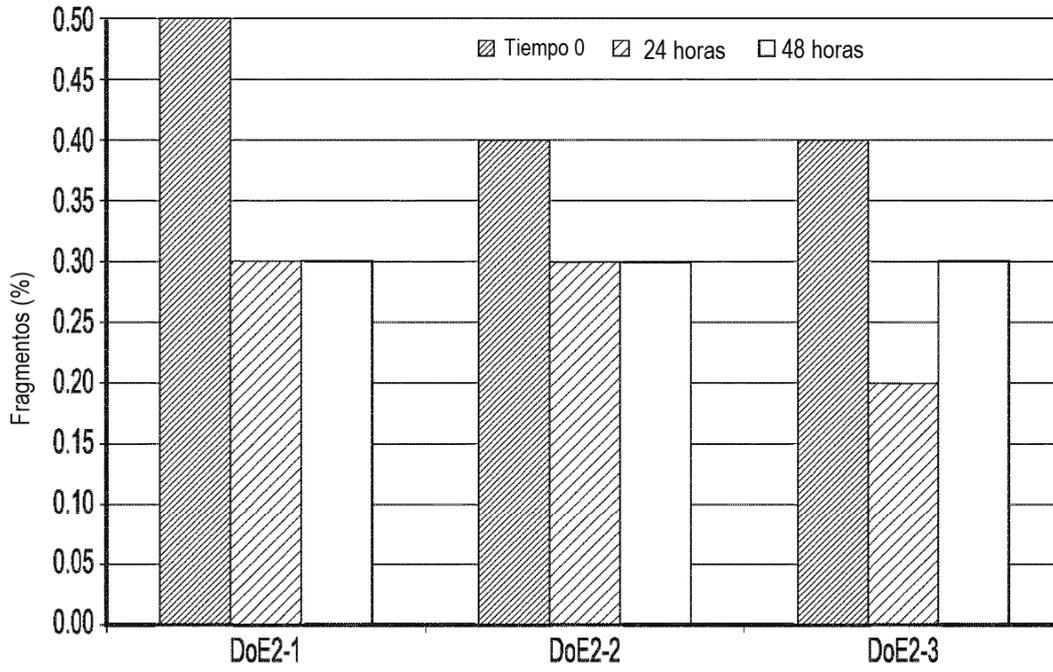


FIG. 11

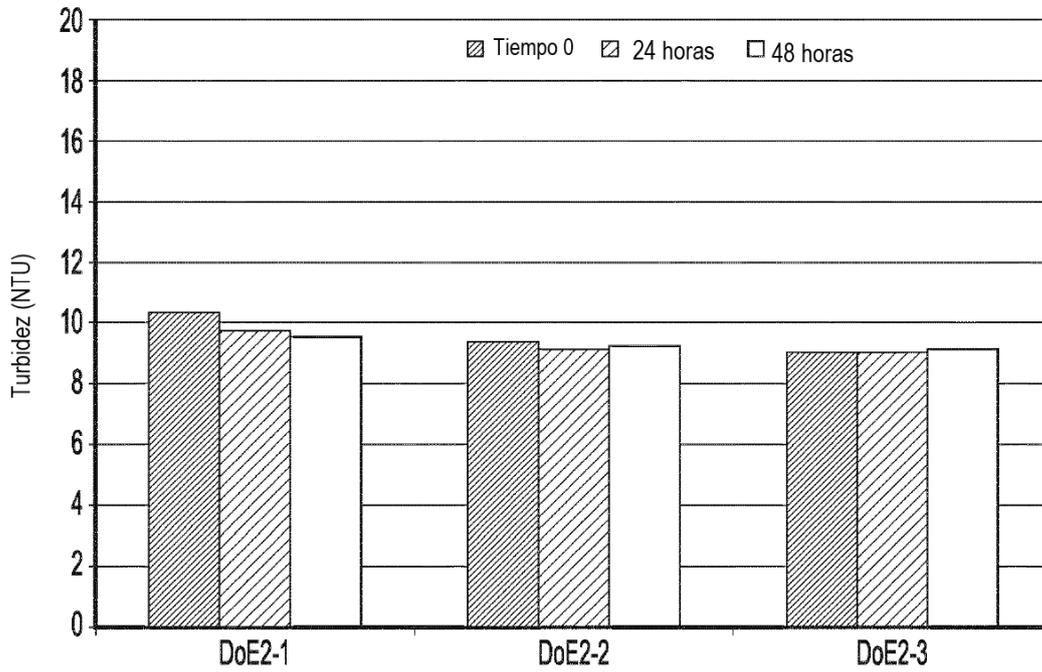


FIG. 12

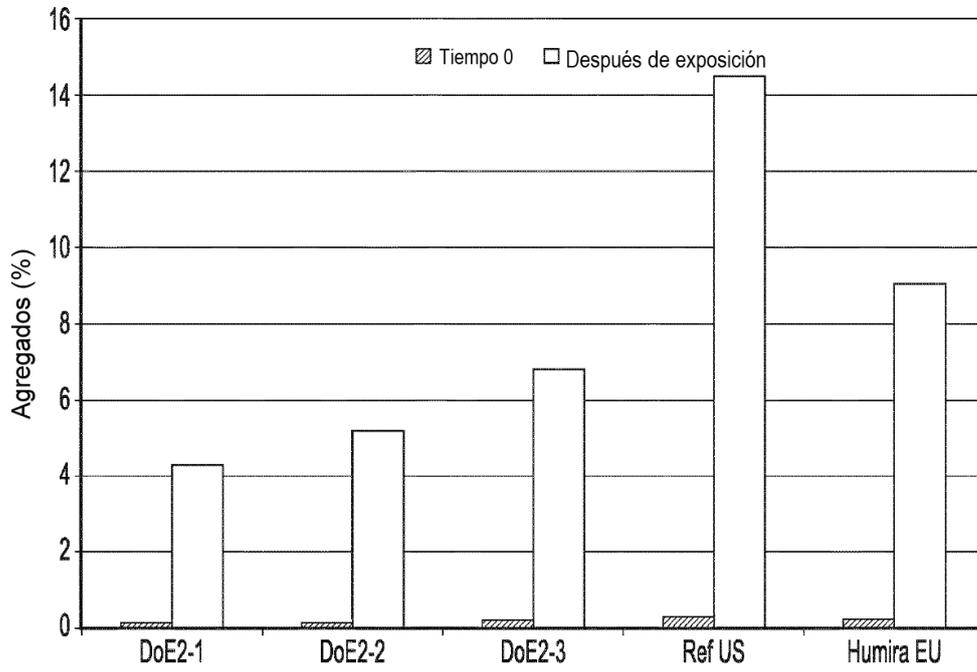


FIG. 13

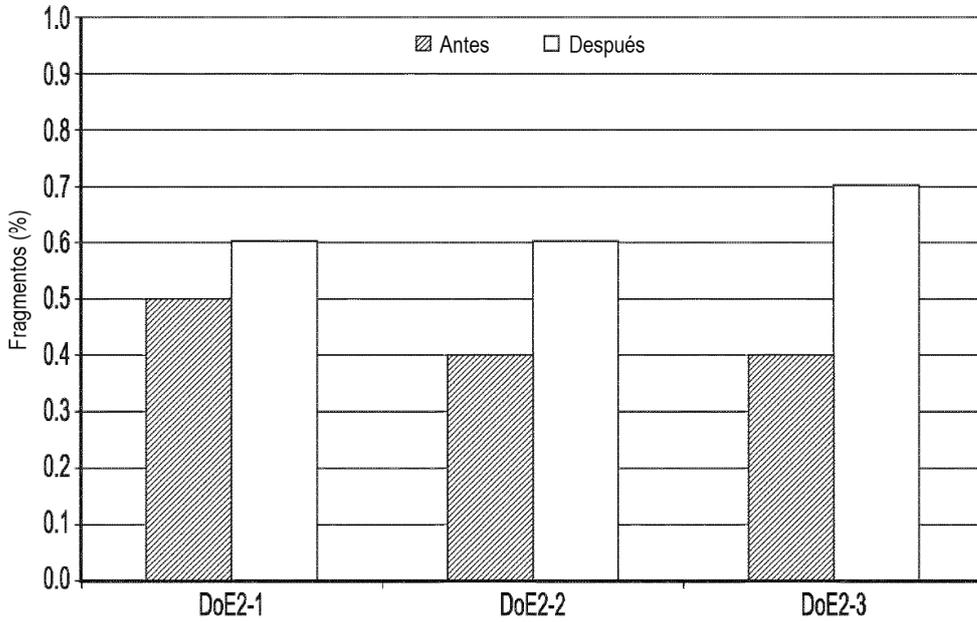


FIG. 14

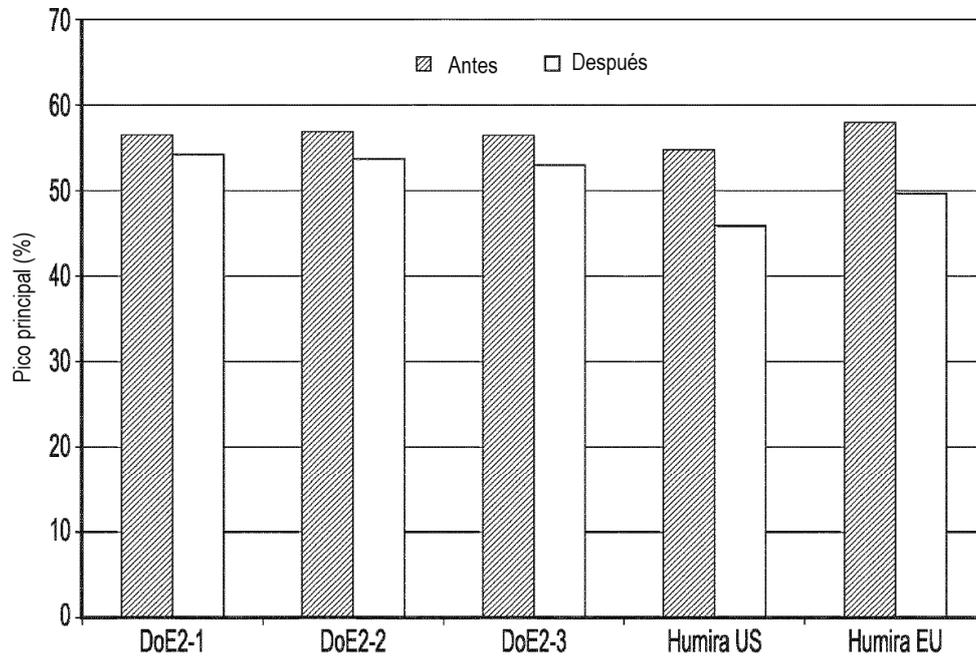


FIG. 15

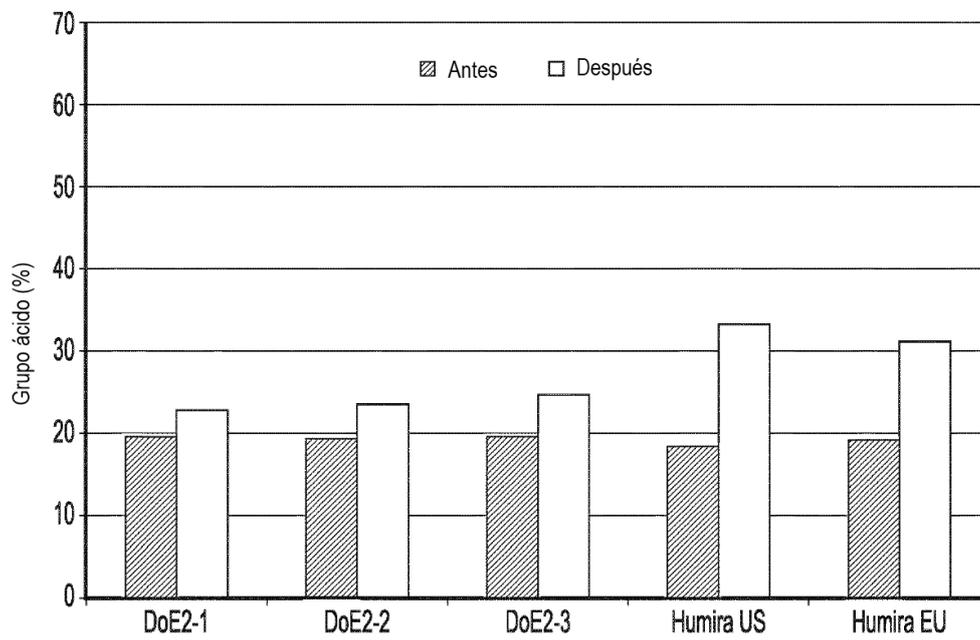


FIG. 16

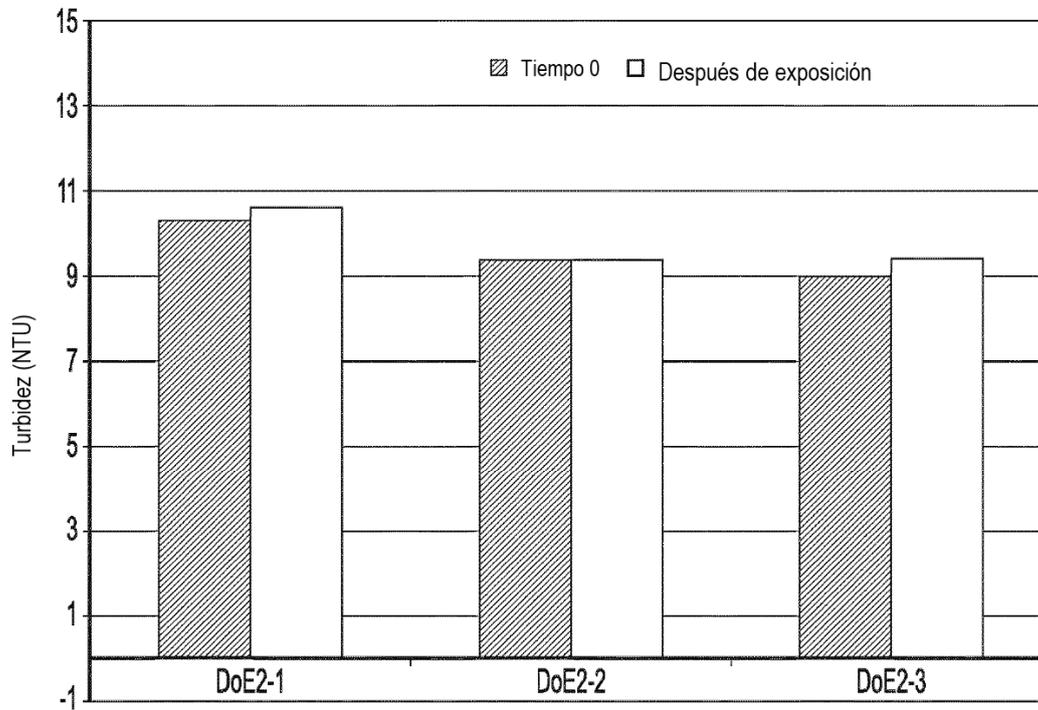


FIG. 17

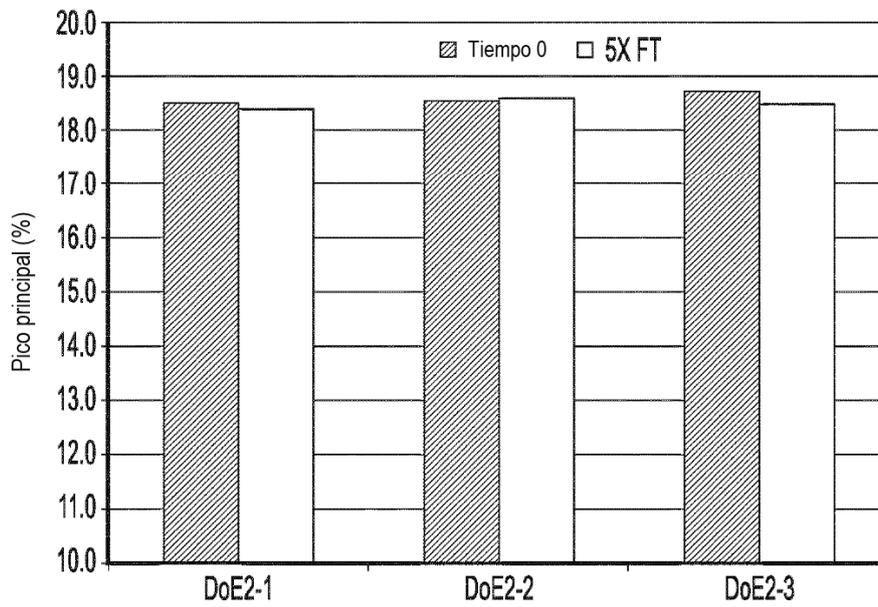


FIG. 18

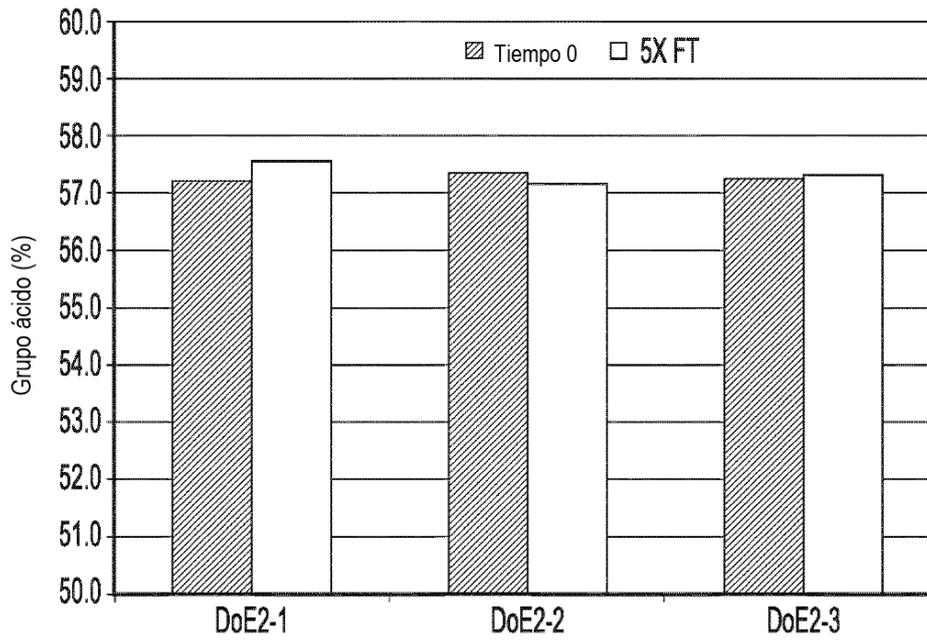


FIG. 19

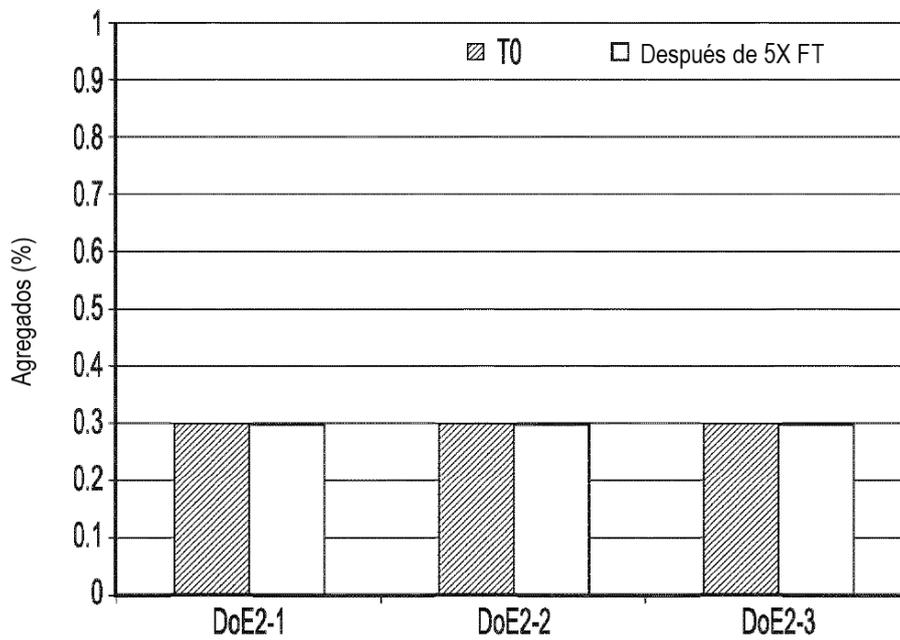


FIG. 20

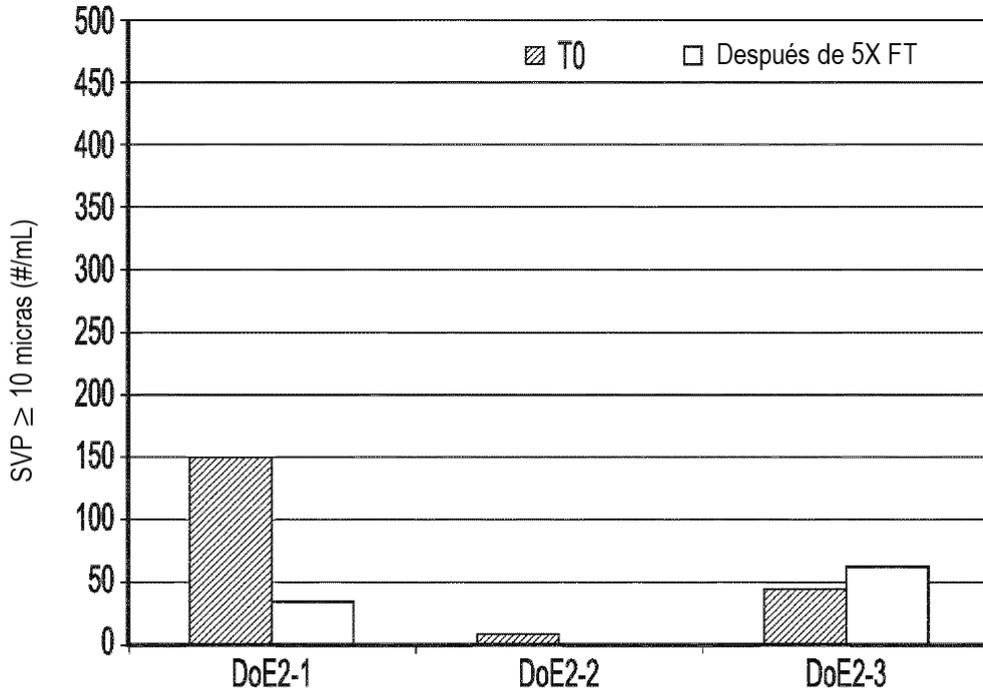


FIG. 21

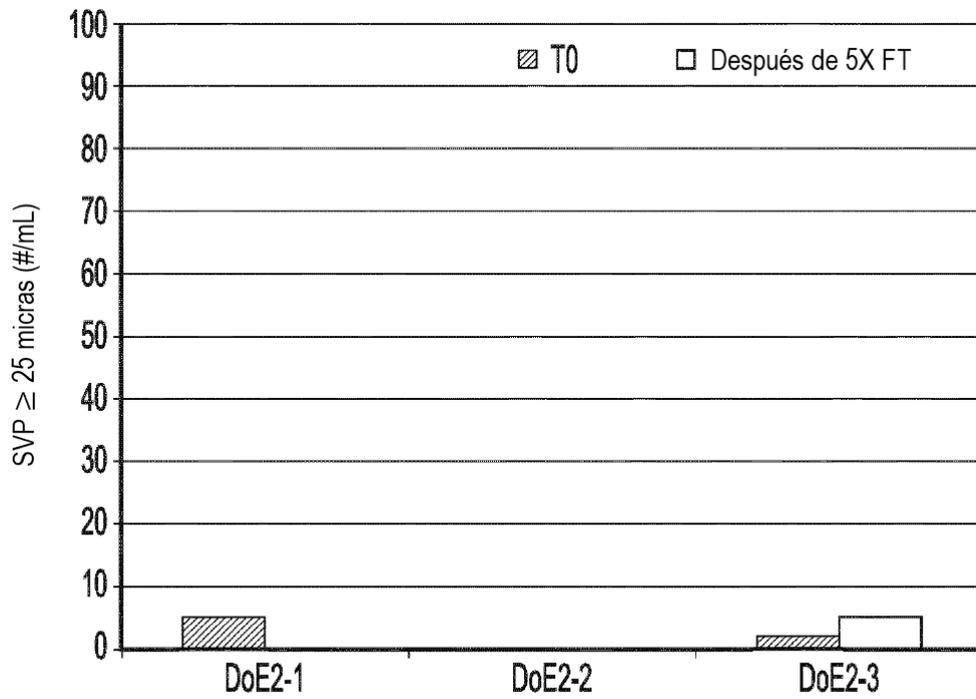


FIG. 22