

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 993 022**

(51) Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2007.01)  
**A61K 47/14** (2007.01)  
**A61K 47/18** (2007.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 39/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2011 PCT/EP2011/058648**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2011 WO11147921**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2011 E 11721544 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2024 EP 2575761**

---

(54) Título: **Composiciones multidosis estables que comprenden un anticuerpo y un conservante**

(30) Prioridad:

**04.06.2010 US 351522 P  
28.05.2010 EP 10164298**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.12.2024**

(73) Titular/es:

**NOVO NORDISK A/S (100.0%)  
Novo Allé  
2880 Bagsværd, DK**

(72) Inventor/es:

**PARSHAD, HENRIK y  
ENGELUND, DORTHE KOT**

(74) Agente/Representante:

**FERNÁNDEZ POU, Felipe**

**ES 2 993 022 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

Composiciones multidosis estables que comprenden un anticuerpo y un conservante

5 Campo de la invención

La invención se refiere a una composición líquida multidosis estable de que comprende el anticuerpo anti-TFPI descrito en el documento WO2010/072691 y fenol como un único conservante y al uso de dicha composición en terapia.

10 Antecedentes de la invención

Las inmunoglobulinas, los anticuerpos monoclonales (AcM) y los anticuerpos humanizados llevan varios años desarrollándose como productos farmacéuticos. Existe un claro incentivo para desarrollar formulaciones multidosis de AcM debido a la posibilidad de repetir la dosis, lo que resulta en una mayor comodidad para el paciente. Sin embargo, las formulaciones multidosis deben contener agentes antimicrobianos para protegerlas de la contaminación microbiana durante retirada de múltiples dosis. Las formulaciones multidosis que contienen conservantes ofrecen varias ventajas sobre los contenedores de dosis única. Por ejemplo, el desperdicio del producto se minimiza porque pueden obtenerse dosis de diferentes tamaños del mismo contenedor. Adicionalmente, las dosis pueden obtenerse del mismo contenedor durante un período de tiempo sin la preocupación por el crecimiento microbiano. Además, el empaque se minimiza porque se suministran múltiples dosis en un solo vial.

Por lo tanto, existe una gran necesidad de una composición farmacéutica líquida estable y multidosis de anticuerpos.

25 Sin embargo, el efecto del conservante sobre la estabilidad de la proteína es una preocupación importante. Se sabe que los conservantes antimicrobianos interactúan con las proteínas y causan problemas de estabilidad tales como la agregación. Por tanto, identificar conservantes compatibles con la formulación a concentraciones que también proporcionen la eficacia antimicrobiana deseada es un desafío importante durante el desarrollo del producto farmacéutico. Existe un consenso general de que el desarrollo de formulaciones de AcM de alta concentración 30 plantea serios desafíos con respecto a la estabilidad física y química del AcM, tal como un aumento en la formación de agregados solubles e insolubles que potencian la probabilidad de una respuesta inmunitaria, así como también dan lugar a una baja bioactividad.

35 La formación de agregados por un polipéptido durante el almacenamiento de una composición farmacéutica líquida puede afectar adversamente la actividad biológica de ese polipéptido, lo que resulta en la pérdida de la eficacia terapéutica de la composición farmacéutica. Además, la formación de agregados puede provocar otros problemas tales como el bloqueo de tubos, membranas, o bombas cuando la composición farmacéutica que contiene polipéptidos se administra mediante el uso de un sistema de infusión.

40 El documento US 2004/0009168 (Kaisheva y otros) describe una formulación de IgG multidosis que comprende un conservante. El documento WO 2008/071394 (F. Hoffmann-La Roche) describe una formulación parenteral farmacéutica estable que contiene un anticuerpo péptido beta-amiloide. El documento US 2007/0053871 (Li y otros) describe una formulación farmacéutica estable que comprende una proteína o anticuerpo, una concentración desestabilizadora de conservante y una concentración estabilizadora de osmolito. El documento WO 00/15224 (Eli 45 Lilly and Company) describe una formulación estable y soluble que comprende una proteína, un conservante hidrófobo y nicotinamida. El documento WO 2008/121615 (MedImmune, Inc) describe una formulación líquida con alta concentración de un anticuerpo. El documento WO 2009/070642 (MedImmune, Inc) describe formulaciones liofilizadas estables de anticuerpos biespecíficos. El documento US 2004/0197324 (Genentech, Inc) describe formulaciones de anticuerpos y proteínas de concentración alta con viscosidad reducida, que son estables, relativamente isotónicas y de baja turbidez. El documento US 2008/0112953 (Amgen, Inc) describe una formulación 50 estable que comprende un anticuerpo EGFR y un tampón de ácido glutámico. El documento US 6,875,432 (Genentech, Inc) describe una formulación de proteína concentrada con viscosidad reducida. El documento US 6,685,940 (Genentech, Inc) describe una formulación de proteína liofilizada estable adecuada para la administración subcutánea. El documento US 2008/0071063 (MedImmune, Inc) describe una formulación estable que comprende una región Fc variante que mejora la estabilidad al reducir la propensión a agregarse rápidamente. El documento 55 WO 2010/017196 se refiere y describe anticuerpos anti-TFPI.

Resumen de la invención

60 La invención se refiere a una composición líquida multidosis estable que comprende un anticuerpo y fenol como un único conservante, en donde el fenol está presente dentro de la composición en una cantidad desde 0,1 a 1 % (p/v) y en donde el anticuerpo es HzTFPI4F36 como se describió en el documento WO2010/072691. La composición de anticuerpo es para su uso en terapia; específicamente, para su uso en el tratamiento de una coagulopatía.

65 Descripción detallada de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición líquida multidosis estable que comprende un anticuerpo y un único conservante como se define en la reivindicación 1.

Se ha informado que las formulaciones de anticuerpos monoclonales que contienen conservantes, tales como fenol, dan lugar a agregados de proteínas solubles e insolubles. Aunque el fenol se usa en muchos fármacos a base de péptidos y proteínas, existen varios informes de interacciones entre este conservante y las formulaciones proteicas. Además, se ha informado que el alcohol bencílico provoca la agregación del interferón-Y humano recombinante (rhIFN- Y), el factor estimulante de colonias de granulocitos humanos recombinante (rhGCSF), el antagonista del receptor de interleucina-1 humano recombinante (rhIL-1ra) y las formulaciones de anticuerpos monoclonales. Es bien sabido que la mayor parte de la agregación de proteínas está asociada a la desnaturalización o inestabilidad conformacional de las proteínas. Se ha demostrado que el alcohol bencílico se une y acelera la agregación de las proteínas parcialmente desplegadas. En estudios con una formulación de anticuerpo monoclonal, una concentración de alcohol bencílico al 1 % dio como resultado turbidez y la formación de agregados solubles. Las concentraciones de alcohol bencílico superiores al 2 % en la misma formulación de anticuerpo monoclonal dieron como resultado la precipitación de la proteína.

Los datos que se presentan en la presente descripción, muestran sorprendentemente que las formulaciones que contienen un anticuerpo en combinación con una variedad de conservantes diferentes, dieron como resultado formulaciones con un bajo contenido de agregados durante 4 semanas de almacenamiento a 40 °C y almacenamiento a 5 °C y 40 °C durante 3 meses.

El término "composición estable" se refiere a una composición con estabilidad física satisfactoria, estabilidad química satisfactoria o estabilidad física y química satisfactoria.

El término "estabilidad física" de la composición de proteína como se usa en la presente descripción se refiere a la tendencia de la proteína a formar agregados biológicamente inactivos y/o insolubles de la proteína como resultado de la exposición de la proteína a estrés termomecánico y/o la interacción con interfaces y superficies que son desestabilizantes, tales como las superficies e interfaces hidrófobas. La estabilidad física de las composiciones de proteínas acuosas se evalúa por medio de inspección visual y/o mediciones de la turbidez después de exponer la composición vertida en contenedores adecuados (por ejemplo, cartuchos o viales). Es una calidad inherente de las formulaciones altamente concentradas de AcM mostrar opalescencia debido a la dispersión de Raleigh. Por tanto, una composición no puede clasificarse como físicamente inestable con respecto a la agregación de proteínas, cuando muestra turbidez visual a la luz del día. Sin embargo, cuando hay precipitados o separación de fases visibles a la luz del día, la formulación se clasifica como físicamente inestable.

El término "estabilidad química" de la composición de proteína, como se usa en la presente descripción, se refiere a los cambios químicos covalentes en la estructura de la proteína que conducen a la formación de productos químicos de degradación con potencial menor potencia biológica y/o potencial aumento de las propiedades inmunogénicas en comparación con la estructura nativa de la proteína. Pueden formarse varios productos de degradación química en dependencia del tipo y la naturaleza de la proteína nativa y del entorno al que se expone la proteína. Es muy probable que la eliminación de la degradación química no pueda evitarse por completo, y el aumento de las cantidades de productos de degradación química que suele observarse durante el almacenamiento y el uso de la composición proteínica es bien conocido por el experto en la técnica. La mayoría de las proteínas son propensas a la desamidación, un proceso en el que el grupo amida de la cadena lateral en residuos glutaminilo o asparaginilo se hidroliza para formar un ácido carboxílico libre. Otras trayectorias de degradación implican la formación de productos de transformación de alto peso molecular donde dos o más moléculas de proteína se unen covalentemente entre sí mediante transamidación y/o interacciones disulfuro que conducen a la formación de productos de degradación de dímeros, oligómeros y polímeros unidos covalentemente (Stability of Protein Pharmaceuticals, Ahern. T.J. & Manning M.C., Plenum Press, Nueva York 1992).

La oxidación (por ejemplo, de residuos de metionina) puede mencionarse como otra variante de degradación química. La estabilidad química de la composición de proteína puede evaluarse mediante la medición de la cantidad de productos de degradación química en varios puntos temporales después de la exposición a diferentes condiciones ambientales (a menudo la formación de productos de degradación puede acelerarse, por ejemplo, mediante el aumento de la temperatura). La cantidad de cada producto de degradación individual a menudo se determina por la separación de los productos de degradación en dependencia del tamaño de la molécula y/o la carga mediante el uso de diversas técnicas de cromatografía (por ejemplo, SEC-HPLC y/o RP-HPLC).

El SEC-HPLC se usa en particular para la cuantificación de agregados de proteínas. Las muestras se pueden analizar, por ejemplo, mediante el uso de una columna TSK G3000 SWXL, elución isocrática y subsecuente detección UV a 214 nm. Este método se usa para determinar el contenido de IgG monomérica y el % de proteínas de alto peso molecular (HMWP) que consisten en especies diméricas o más grandes que se separan de acuerdo con el tamaño mediante la resina de gel. El contenido de monómero y el % de HMWP se determinan con relación al contenido de proteína total detectado por el método.

- Por tanto, como se ha señalado anteriormente, una composición estable se refiere a una composición con estabilidad física satisfactoria, estabilidad química satisfactoria o estabilidad física y química satisfactoria. La estabilidad satisfactoria de una formulación puede medirse mediante el aumento del % de proteínas de alto peso molecular ( $\Delta\%$  de HMWP). La estabilidad satisfactoria de una formulación puede ser aquella en donde el aumento es inferior al 10 % y preferentemente inferior al 5 % de la proteína encontrada como agregado ( $\Delta\%$  de HMWP) en la formulación durante el periodo de prueba. En general, una composición debe ser estable durante su uso y el almacenamiento (respetando las condiciones de uso y almacenamiento recomendadas) hasta que se alcance la fecha de vencimiento.
- Los términos "proteína", "polipéptido" y "péptido", como se usan en la presente descripción, significan un compuesto que está compuesto por al menos cinco aminoácidos constituyentes conectados por enlaces peptídicos. Los aminoácidos constituyentes pueden ser del grupo de los aminoácidos codificados por el código genético y pueden ser aminoácidos naturales que no están codificados por el código genético, así como también aminoácidos sintéticos. Los aminoácidos naturales que están codificados por el código genético son, por ejemplo, hidroxiprolina, y-carboxiglutamato, ornitina, fosfoserina, D-alanina y D-glutamina. Los aminoácidos sintéticos comprenden aminoácidos fabricados mediante síntesis química, es decir, los D-isómeros de los aminoácidos codificados por el código genético tales como D-alanina y D-leucina, Aib (ácido  $\alpha$ -aminoisobutírico), Abu (ácido  $\alpha$ -aminobutírico), Tle (terc-butilglicina),  $\beta$ -alanina, ácido 3-aminometil benzoico y ácido antranílico.
- El término "conservante" se refiere a excipientes farmacéuticamente aceptables que evitan el crecimiento de microorganismos dentro de la composición. Más particularmente, la invención proporciona una composición líquida multidosis que contiene un conservante que protege la composición contra la contaminación microbiana.
- La composición comprende fenol como un único conservante, en donde el fenol está presente dentro de la composición en una cantidad desde 0,1 a 1 % (p/v), tal como de 0,1 a 0,5 % (p/v), tal como de 0,15 o 0,5 % (p/v), en particular, de 0,25 a 0,5 % (p/v).
- En una modalidad, la composición comprende adicionalmente una sal. En algunas modalidades, la sal puede tener una capacidad amortiguadora al pH relevante. En una modalidad, la sal es una sal inorgánica o una sal orgánica o una combinación de una o más de estas. En una modalidad, la sal se selecciona del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de magnesio, tiocianato de sodio, tiocianato de amonio, sulfato de amonio, cloruro de amonio, cloruro de calcio, clorhidrato de arginina, cloruro de zinc, acetato de sodio, aminoácidos o sus combinaciones.
- En una modalidad, la sal es cloruro de sodio o cloruro de magnesio, opcionalmente en combinación con otras sales. En una modalidad, la sal es clorhidrato de arginina. En una modalidad, la sal es una combinación de una sal inorgánica e clorhidrato de arginina.
- En una modalidad, la sal es un aminoácido. En una modalidad, se usa el estereoisómero L del aminoácido. En una modalidad, la sal se selecciona de arginina, glicina, lisina, ácido aspártico o ácido glutámico, o sus combinaciones. En una modalidad, el aminoácido es arginina o glicina. En una modalidad, el aminoácido es arginina, tal como L-arginina. El aminoácido puede añadirse a la composición en su forma de sal o en su forma libre, según sea adecuado.
- En una modalidad, la composición comprende adicionalmente un tampón. En una modalidad, el tampón es un tampón farmacéuticamente aceptable adecuado, que comprende tanto una base farmacéuticamente aceptable como un ácido farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el tampón tiene un pKa de entre 4 y 8, tal como de 5 a 7. En algunas modalidades, el tampón puede ser una sal.
- Los ejemplos de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables pueden incluir ácidos/bases inorgánicos, así como también orgánicos no tóxicos, tal como es bien conocido en la técnica. Los ejemplos son acetato de disodio, carbonato de sodio, citrato, glicilglicina, histidina, glicina, lisina, arginina, maleato, succinato, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, fosfato de sodio y tris(hidroximetil)aminometano, o mezclas de estos. Cada uno de estos tampones específicos constituye una modalidad de la invención alternativa. En una modalidad, el tampón farmacéuticamente aceptable comprende histidina, maleato, succinato, fosfato o tris(hidroximetil)aminometano. En una modalidad, el tampón farmacéuticamente aceptable comprende histidina.
- En una modalidad, el tampón tiene un valor de pKa  $\pm$  1 unidad de pH del pH objetivo de la composición.
- En una modalidad, la composición se tampona a un pH de entre 5 y 7, tal como un pH de 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 o 7,0 o a un pH definido por cualquier intervalo entre ellos. En una modalidad, la composición se tampona a un pH entre 6,0 y 7,0, tal como 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 o 7,0 o a un pH definido por cualquier intervalo entre ellos. En una modalidad, la composición se tampona a un pH entre 6,0 y 6,5. En una modalidad, la composición se tampona a un pH de 6,0 o 6,5, tal como 6,5.
- En una modalidad, la composición comprende adicionalmente un surfactante. En una modalidad de la invención, el surfactante se selecciona de entre un detergente, aceite de ricino etoxilado, glicéridos poliglicolizados,

monoglicéridos acetilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, polímeros en bloque de polioxipropileno-polioxietileno (por ejemplo, poloxámeros tal como Pluronic® F68, poloxámero 188 y 407, Triton X-100), ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietilados, derivados de polioxietileno y polietileno, tal como los derivados alquilados y alcoxilados (Polisorbatos, por ejemplo, Tween-20, Tween-40, Tween-80 y Brij-35), monoglicéridos o derivados etoxilados de los mismos, diglicéridos o derivados polioxietileno de los mismos, alcoholes, glicerol, 5 lectinas y fosfolípidos (por ejemplo, fosfatidilsérina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, difosfatidilglicerol y esfingomielina), derivados de fosfolípidos (por ejemplo ácido dipalmitoil fosfatídico) y lisofosfolípidos (por ejemplo, palmitoil lisofatidil-L-serina y ésteres 1-acil-sn-glicero-3-fosfato de etanolamina, colina, serina o treonina) y derivados alquil, alcoxil (alquil ésteres), alcoxi (alquil éteres) de lisofatidil y fosfatidilcolinas, por ejemplo lauroil y miristoil derivados de la lisofatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, y modificaciones del grupo de cabeza polar, es decir, colinas, etanolaminas, ácido fosfatídico, serinas, treoninas, glicerol, inositol, y los cargados positivamente DODAC, DOTMA, DCP, BISHOP, lisofatidilserina y 10 lisofatidiltreonina, y glicerofosfolípidos (por ejemplo, cefalinas), gliceroglicolípidos (por ejemplo, galactopiranosoide), esfingoglicolípidos (por ejemplo, ceramidas, gangliósidos), dodecilfosfocolina, lisolecitina de 15 huevo de gallina, derivados del ácido fusídico (por ejemplo, tauro-dihidrofusidato de sodio), ácidos grasos de cadena larga y sus sales C6-C12 (por ejemplo, ácido oleico y ácido caprílico), acilcarnitinas y derivados, derivados N<sup>o</sup>-acilados de lisina, arginina o histidina, o derivados acilados de cadena lateral de lisina o arginina, derivados N<sup>o</sup>-acilados de dipéptidos que comprenden cualquier combinación de lisina, arginina o histidina y un aminoácido neutro o ácido, derivados N<sup>o</sup>-acilados de un tripéptido que comprende cualquier combinación de un aminoácido neutro y dos 20 aminoácidos cargados, DSS (docusato de sodio, núm. de registro CAS [577-11-7]), docusato de calcio, núm. de registro CAS [128-49-4], docusato de potasio, núm. de registro CAS [7491-09-0], SDS (dodecilsulfato de sodio o laurilsulfato de sodio), caprilato de sodio, ácido cólico o sus derivados, ácidos biliares y sus sales y conjugados de glicina o taurina, ácido ursodesoxicólico, colato de sodio, desoxicolato de sodio, taurocolato de sodio, glicocolato de 25 sodio, N-hexadecil-N,N-dimetil-3-amonio-1-propanosulfonato, surfactantes aniónicos (alquil-aryl-sulfonatos) monovalentes, surfactantes zwitteriónicos (por ejemplo, N-alquil-N,N-dimetilamonio-1-propanosulfonatos, 3-colamido-1-propildimetilamonio-1-propanosulfonato, surfactantes catiónicos (bases de amonio cuaternario) (por ejemplo, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio), surfactantes no iónicos (por ejemplo, dodecil β-D-glucopiranósido), poloxaminas (por ejemplo, Tetronic's), que son copolímeros en bloque tetrafuncionales derivados 30 de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina, o el surfactante puede seleccionarse del grupo de derivados de imidazolina, o mezclas de los mismos. Cada uno de estos surfactantes específicos constituye una alternativa de la modalidad de la invención. En una modalidad, el surfactante es Tween 80 (es decir, polisorbato 80).

35 El uso de un surfactante en composiciones farmacéuticas se conoce bien por los expertos. Por conveniencia, se hace referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>a</sup> edición, 2000.

En una modalidad, el surfactante está presente dentro de la composición en una cantidad más abajo de 0,01 %. En una modalidad, el surfactante está presente dentro de la composición en una cantidad más abajo de 0,0075 %, es decir, entre 0,001 % y 0,005 %, tal como 0,001 %. En una modalidad, no hay presente surfactante.

40 En una modalidad, la composición comprende adicionalmente un agente modificador de la tonicidad. Los ejemplos de agentes modificadores de la tonicidad adecuados incluyen sales (por ejemplo, cloruro de sodio), alcoholes polihidráticos (por ejemplo, propilenglicol, glicerol, xilitol, manitol o D-sorbitol), monosacáridos (glucosa o maltosa), disacáridos (por ejemplo, sacarosa), aminoácidos (L-glicina, L-histidina, arginina, lisina, isoleucina, ácido aspártico, triptófano, treonina), polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400) o mezclas de estos. En una modalidad, el agente modificador de la tonicidad es sacarosa, manitol o propilenglicol. En una modalidad, el agente modificador de la tonicidad es sacarosa. En algunas modalidades, el tampón y/o sal de la composición (como se describió anteriormente) también actúa como modificador de la tonicidad o el modificador de la tonicidad actuará como un 45 tampón y/o sal (y por lo tanto la concentración del modificador de tonicidad se calculará en tales casos como tal).

50 En una modalidad, el agente modificador de la tonicidad está presente dentro de la composición en una cantidad entre 50 y 250 mM, tal como entre 100 y 200 mM, por ejemplo cualquiera de 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 o 200 o cualquier intervalo intermedio. En una modalidad, el agente modificador de la tonicidad está 55 presente dentro de la composición en una cantidad de 150 mM.

En una modalidad, la composición es isotónica.

El término "anticuerpo" abarca anticuerpos monoclonales (que incluyen los anticuerpos de longitud completa que tienen una región Fc de inmunoglobulina), las composiciones de anticuerpos con especificidad poliepitópica, los 60 anticuerpos biespecíficos, los diacuerpos y las moléculas monocatenarias, así como también los fragmentos de anticuerpos (por ejemplo, Fab, F(ab')<sub>2</sub>, y Fv).

El término "anticuerpo monoclonal" como se usa en la presente descripción se refiere a un anticuerpo que se obtiene de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que comprende la población son idénticos excepto por posibles mutaciones naturales que pueden estar presentes en cantidades menores. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos, y se dirigen contra un único sitio

antigénico. Además de su especificidad, los anticuerpos monoclonales tienen la ventaja de que son sintetizados por el cultivo del hibridoma, no contaminado por otras immunoglobulinas. El modificador "monoclonal" indica el carácter del anticuerpo que se obtiene de una población sustancialmente homogénea de anticuerpos, y no debe interpretarse como que se requiere la producción del anticuerpo mediante ningún método particular.

- 5 El anticuerpo es el anticuerpo monoclonal anti-TFPI HzTFPI4F36 como se describió en el documento WO2010/072691.
- 10 Se apreciará que la invención encuentra una utilidad particular cuando el anticuerpo está presente dentro de la composición en altas concentraciones. Por tanto, en una modalidad, el anticuerpo está presente en una concentración de 50 mg/ml o más, tal como 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300 mg/ml o más. En una modalidad, el anticuerpo está presente dentro de la composición en una cantidad de entre 50 mg/ml y 300 mg/ml, por ejemplo, entre 50 mg/ml y 250 mg/ml, tal como entre 50 mg/ml y 200 mg/ml, por ejemplo entre 50 mg/ml y 150 mg/ml. En una modalidad, el anticuerpo está presente en una concentración de entre 75 mg/ml y 300 mg/ml, por ejemplo, entre 75 mg/ml y 250 mg/ml, tal como entre 75 mg/ml y 200 mg/ml, por ejemplo entre 75 mg/ml y 150 mg/ml. En una modalidad, el anticuerpo está presente en una concentración de entre 100 mg/ml y 300 mg/ml, por ejemplo, entre 100 mg/ml y 250 mg/ml, tal como entre 100 mg/ml y 200 mg/ml, por ejemplo entre 100 mg/ml y 150 mg/ml.
- 15
- 20 Las composiciones de la invención han demostrado sorprendentemente estabilidad hacia la formación de proteínas de alto peso molecular (HMWP) a 40 °C durante 4 semanas y a 5 °C y 40 °C durante 3 meses.
- En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la invención son estables durante más de 6 semanas de uso y durante más de 3 años de almacenamiento.
- 25
- 30 En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la invención son estables durante más de 4 semanas de uso y durante más de 3 años de almacenamiento.
- En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la invención son estables durante más de 4 semanas de uso y durante más de 2 años de almacenamiento.
- 35
- 40 De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición líquida multidosis estable como se define en la presente descripción para su uso en terapia.
- 45 Los términos "tratamiento" y "tratar" como se usa en la presente descripción significan el manejo y el cuidado de un paciente con el propósito de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. El término pretende incluir el espectro completo de tratamientos para una afección determinada que padece el paciente, tal como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retrasar la progresión de la enfermedad, trastorno o afección, para aliviar o calmar los síntomas y complicaciones, y/o para curar o eliminar la enfermedad, trastorno o afección, así como también para prevenir la afección, en donde prevención debe entenderse como el manejo y cuidado de un paciente con el propósito de combatir la enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir el inicio de los síntomas o complicaciones.
- 50
- 55 El paciente que va a tratarse es preferentemente un mamífero; en particular un ser humano, pero puede incluir, además, animales, tales como perros, gatos, vacas, ovejas y cerdos.
- Las composiciones estables de anticuerpos anti-TFPI de la presente invención puede usarse en el tratamiento de una coagulopatía (trastorno hemorrágico), tal como hemofilia A, con o sin inhibidores, y hemofilia B, con o sin inhibidores o de cualquier otra manera como se describió en el documento WO2010/072691.
- 60
- 65 Por tanto, de acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona una composición estable del anticuerpo anti-TFPI de la presente invención para su uso en el tratamiento de una coagulopatía.
- La invención también proporciona el uso de una composición estable del anticuerpo anti-TFPI de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una coagulopatía.
- La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una composición estable del anticuerpo anti-TFPI de la presente invención para su uso en el tratamiento de una coagulopatía.

Debe entenderse que, los regímenes terapéuticos y profilácticos (preventivos) representan aspectos separados de la presente invención.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención son generalmente adecuadas para administración parenteral. La administración parenteral puede realizarse mediante inyección subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intravenosa por medio de una jeringa, opcionalmente una jeringa tipo pluma. Alternativamente, la administración parenteral puede realizarse por medio de una bomba de infusión.

La invención se describe además con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

### Ejemplos

Los Ejemplos 1-3 se refieren a composiciones de anticuerpos que no están incluidas en las reivindicaciones tal como se conceden.

Ejemplo 1: Análisis de estabilidad de 4 semanas a 40 °C para Anti-IL-20

Se prepararon 12 formulaciones (véase la Tabla 1 más abajo). Las formulaciones se prepararon a partir de una solución madre que contiene alrededor de 150 mg/ml del anticuerpo Anti-IL-20 y tampón histidina 10 mM, pH 6,5. Esta solución madre se preparó mediante UF/DF/UF convencional. Se preparó la solución madre de los excipientes y se mezcló en la proporción correcta. Las formulaciones finales se llenaron en cartuchos de 3 ml Penfill®, vidrio tipo 1. Las formulaciones se almacenaron a 40 °C durante 4 semanas y luego se analizaron químicamente, farmacéuticamente y biofísicamente. El aumento en la formación de agregados de proteínas (% de HMWP) se midió mediante SEC-HPLC (como se describió anteriormente).

Tabla 1: Composición de las formulaciones evaluadas

Anti-IL-20	100 mg/ml
Histidina	33 mM
Arginina	25 mM
NaCl	25 mM
Polisorbato 80	0,01 mg/ml
Conservante(s)	Concentración variable
pH	6,5

Los resultados del análisis de estabilidad se muestran en la Tabla 2 y demuestran que todas las formulaciones evaluadas dieron como resultado un bajo contenido de agregados después de 4 semanas de almacenamiento a 40 °C.

Tabla 2: Análisis SEC-HPLC del aumento del % de HMWP para el Anti-IL-20 formado durante el estudio de 4 semanas (Δ% de HMWP).

Δ% de HMWP	Tiempo de almacenamiento a 40 °C (semanas)		
	1	2	4
Formulación			
Fenol 5 mg/ml	1,0	1,8	2,5
Fenol 1,5 mg/ml	0,4	0,8	1,4
m-cresol 3,5 mg/ml	1,0	1,8	3,1
m-cresol 1,5 mg/ml	0,4	0,9	1,9
Alcohol bencílico 11 mg/ml	1,1	2,0	3,6
Alcohol bencílico 5 mg/ml	0,5	1,0	2,0
Clorobutanol 6 mg/ml	0,0	0,0	0,6
Clorobutanol 3 mg/ml	0,5	0,8	1,9
Fenol/m-cresol 1,5/1,8 mg/ml	0,4	0,8	1,7
Fenol/m-cresol 5/3,5 mg/ml	0,3	0,7	1,2
Alcohol bencílico/clorobutanol 8/1,1 mg/ml	0,9	1,6	2,8
Alcohol bencílico/clorobutanol 5/3 mg/ml	0,8	1,4	2,6
Referencia (sin conservante)	0,2	0,6	1,1

En particular, se debe señalar que las composiciones que contienen 2 conservantes (fenol y m-cresol) generalmente dieron como resultado una menor formación de agregados que los resultados obtenidos con los conservantes individuales solos. Más sorprendentemente, puede observarse que la composición que contiene 5 mg/ml de fenol solo dio como resultado un aumento de 2,5 % de HMWP y la composición que contiene 3,5 mg/ml de m-cresol solo dio como resultado un aumento de 3,1 % de HMWP, sin embargo, una composición que contiene una combinación de estos dos conservantes a concentraciones idénticas dio como resultado una disminución de la formación de agregados (un aumento de 1,2 % de HMWP). Se observa un aumento del 1,1 % para la referencia sin conservante.

La potencia se investigó después de 4 semanas de almacenamiento a 40 °C y los resultados se muestran en la Tabla 3. Estos resultados demuestran que se obtuvo una potencia completa en todas las formulaciones.

Tabla 3: Análisis de potencia de Anti-IL-20 después de un estudio de 4 semanas

Muestra	% de Potencia
Fenol 5 mg/ml	106
Fenol 1,5 mg/ml	110
m-cresol 3,5 mg/ml	121
m-cresol 1,5 mg/ml	113
Alcohol bencílico 11 mg/ml	126
Alcohol bencílico 5 mg/ml	113
Clorobutanol 6 mg/ml	108
Clorobutanol 3 mg/ml	112
Fenol/m-cresol 1,5/1,8 mg/ml	115
Fenol/m-cresol 5/3,5 mg/ml	115
Alcohol bencílico/clorobutanol 8/1,1 mg/ml	103
Alcohol bencílico/clorobutanol 5/3 mg/ml	96
Referencia (sin conservante)	108

#### Ejemplo 2: Análisis de estabilidad de 3 meses a 5 °C y 40 °C para Anti-IL-20

Este estudio se realizó de manera análoga al descrito en el Ejemplo 1 con la excepción de que el estudio se realizó durante 3 meses a 5 °C y 40 °C y las formulaciones contenían sacarosa como se describió en la Tabla 4.

Tabla 4: Composición de las formulaciones evaluadas

Anti-IL-20	100 mg/ml
Histidina	33 mM
Arginina	25 mM
NaCl	25 mM
Polisorbato 80	0,01 mg/ml
Sacarosa	Para tonicidad
Conservante(s)	Concentración variable
pH	6,5

Los resultados del análisis de estabilidad a 40 °C se muestran en la Tabla 5 y demuestran que todas las formulaciones evaluadas dieron como resultado un bajo contenido de agregados después de 1 mes de almacenamiento a 40 °C.

Tabla 5: Análisis SEC-HPLC del aumento del % de HMWP para Anti-IL-20 formado durante el estudio de 3 meses a 40 °C ( $\Delta\%$  de HMWP)

$\Delta\%$ de HMWP	Meses de almacenamiento		
	0,5	1	3
Referencia	0,0	0,5	2,4
Fenol 5 mg/ml	1,2	2,6	7,6
m-cresol 3,5 mg/ml	0,2	0,9	0,0
Fenol/m-cresol 1,5/1,8 mg/ml	2,9*	4,6*	8,9*

\* El valor absoluto del % de HMWP se da porque el valor a tiempo cero no estaba disponible

En particular, se debe señalar que la composición que contiene 3,5 mg/ml de m-cresol dio como resultado el aumento más pequeño de HMWP. Después de 3 meses de almacenamiento, el aumento de HMWP para esta formulación es menor en comparación con la referencia sin conservante.

- 5 Los resultados del análisis de estabilidad a 5 °C se muestran en la Tabla 6 y demuestran que todas las formulaciones evaluadas dieron como resultado un bajo contenido de agregados después de 12 meses de almacenamiento a 5 °C.

10 Tabla 6: Análisis SEC-HPLC del Δ% de HMWP de Anti-IL-20 formado durante el estudio de 12 meses a 5 °C

Δ% de HMWP	Meses de almacenamiento	
	3	12
Referencia	0,0	0,0
Fenol 5 mg/ml	0,0	0,0
m-cresol 3,5 mg/ml	3,6	0,0
Fenol/m-cresol 1,5/1,8 mg/ml	2,3*	2,3*

15 \* El valor absoluto del % de HMWP se da porque el valor a tiempo cero no estaba disponible

20 En particular, se debe señalar que la composición que contiene fenol y m-cresol, respectivamente, no mostró aumento en el % de HMWP durante un período de 12 meses a 5°C.

25 La potencia se investigó después de 3 meses de almacenamiento a 40 °C y los resultados se muestran en la Tabla 7. Estos resultados demuestran que se obtuvo una potencia sustancial para todas las formulaciones.

30 Tabla 7: Análisis de potencia de Anti-IL-20 tras un estudio de 3 meses a 40 °C

Potencia (%)	Meses de almacenamiento	
	0	3
Referencia	113	92
Fenol 5 mg/ml	156	105
m-cresol 3,5 mg/ml	116	89
Fenol/m-cresol 1,5/1,8 mg/ml	No analizado	79

40 La robustez de las formulaciones también se evaluó con respecto a los ciclos de congelación-descongelación (-80°C a temperatura ambiente) y el esfuerzo mecánico y térmico (4 horas de rotación diaria durante 2 semanas de almacenamiento a 37°C). Los datos se proporcionan en la Tabla 8 más abajo, y estos indican que las formulaciones son robustas contra el estrés físico.

45 Tabla 8: Aumento del Δ% de HMWP en comparación con el tiempo cero de las formulaciones de AcM expuestas a i) estrés por congelación-descongelación (10 ciclos desde -80° hasta temperatura ambiente) y ii) rotación combinada y estrés térmico a 37°C durante 2 semanas

Δ% de HMWP	Ciclos de congelación-descongelación	Rotación y estrés térmico
Referencia	0,0	0,0
Fenol 5 mg/ml	0,0	0,6
m-cresol 3,5 mg/ml	0,0	0,1
Fenol/m-cresol 1,5/1,8 mg/ml	2,3*	2,6*-

50 • Como el valor a tiempo cero del % de HMWP no estaba disponible, se usó para esta formulación el valor absoluto del % de HMWP después de la exposición al estrés físico

55 El análisis del aspecto visual se realizó en cabina de luz y lámpara de arquitecto para todas las formulaciones para evaluar la posibilidad de formación de partículas. A tiempo cero, todas las muestras resultaron entre transparentes y ligeramente opalescentes, sin partículas visibles, mediante el uso de ambos métodos analíticos. No se observaron diferencias después de que las formulaciones se expusieron a las condiciones de estrés anteriores.

60

65

Ejemplo 3: Resultados de la prueba de eficacia del conservante modificada para Anti-IL-20

Para analizar la eficacia de diferentes conservantes, se realizó una prueba de detección de eficacia del conservante. La eficacia del conservante se midió mediante el uso de una prueba de eficacia del conservante USP/Ph Eur

5 modificada. En la prueba modificada, las formulaciones se evaluaron contra *Staphylococcus aureus*. Después de la inoculación, las muestras se almacenaron durante 6 y 24 horas a temperatura ambiente y se midió el recuento bacteriano total mediante el uso de un contador de colonias. Los valores de reducción logarítmica se calcularon como log (recuento inicial/recuento final).

- 10 En las pruebas de eficacia del conservante USP/Ph Eur no modificados se evaluaron varias bacterias y hongos. Los requisitos regulatorios USP y Ph Eur se enumeran más abajo en la Tabla 9. Se debe señalar que los requisitos de Ph Eur son más estrictos que los de la USP, y que los requisitos de Ph Eur ofrecen un nivel mínimo que debe lograrse (criterios B) y un nivel sugerido que se recomienda (criterios A). La prueba de eficacia del conservante se modificó en este estudio para reducir los requisitos de las muestras y el coste por análisis. Se eligió *Staphylococcus aureus* en la prueba del conservante modificado porque era el patógeno más resistente para las formulaciones elegidas.
- 15

Tabla 9: Requisitos USP y Ph Eur para las pruebas de eficacia de los conservantes

		Requisitos Ph Eur (6 <sup>ta</sup> edición)		
	Punto temporal	Requisitos USP (24)	Sugerido (criterios A)	Mínimo (criterios B)
Requisitos para la reducción del logaritmo bacteriano				
20	6 horas	No se requiere	2	No se requiere
25	24 horas	No se requiere	3	1
30	7 días	1	No se requiere	3
35	14 días	3	No se requiere	No se requiere
Requisitos para la reducción logarítmica fúngica				
40	7 días	Sin aumento	2	No se requiere
45	14 días	Sin aumento	No se requiere	1
50	28 días	Sin aumento	Sin recuperación	Sin aumento
55	7 días	Sin aumento	2	No se requiere
60	14 días	Sin aumento	No se requiere	1
	28 días	Sin aumento	Sin aumento	Sin aumento

Se prepararon 11 formulaciones (véase la Tabla 10 más abajo). Las formulaciones se evaluaron en la prueba de eficacia del conservante modificado como se describió anteriormente y los resultados se proporcionan en la Tabla 11.

Tabla 10: Composición de las formulaciones evaluadas de Anti-IL-20

Formulación número	Anti-IL-20 mg/ml	Fenol mg/ml	m-Cresol mg/ml	His mM	NaCl mM	Arg mM	Sacarosa mM	Propilenenglicol mM	Tween 80 mg/ml	pH
1	0	5		33	25	25	99		0,01	6,5
2	100	0		33	25	25	150		0,01	6,5
3	100	3		33	25	25	119		0,01	6,5
4	100	5		33	25	25	99		0,01	6,5
5	100	7		33	25	25	78		0,01	6,5
6	100	5		33	25	25		95	0,01	6,5
7	0		4	33	25	25	109			6,5
8	100		2	33	25	25	129			6,5
9	100		4	33	25	25	109			6,5
10	100		6	33	25	25	88			6,5
11	100		4	33	25	25		105		6,5

Tabla 11: Reducción logarítmica de *Staphylococcus aureus* de formulaciones de Anti-IL-20 en la prueba de eficacia del conservante modificada

	Anti-IL-20 (mg/ml)	Fenol (mg/ml)	Reducción logarítmica horas	Reducción logarítmica 24 horas
5	0	5	2,71	5,57
10	100	0	0	0
10	100	3	0	1,4
10	100	5	1,64	5,57
10	100	7	4,67	5,57
15	100*	5	1,28	5,57
20	Anti-IL-20 mg/ml	m-Cresol mg/ml	Reducción logarítmica horas	Reducción logarítmica 24 horas
20	0	4	5,57	5,57
20	100	0	0	0
20	100	2	0	0
20	100	4	5,57	5,57
25	100	6	5,57	5,57
25	100*	4	5,57	5,57

\* Propilenglicol

30 Los resultados de la prueba de eficacia del conservante modificada muestran que la formulación con 3 mg/ml de fenol cumple con los criterios B en Ph Eur y las formulaciones con 5-7 mg/ml de fenol y 4-6 mg/ml de m-cresol demuestran una eliminación completa de *Staphylococcus aureus* después de 24 horas. Mediante la prueba realizada se demostró que las formulaciones son adecuadas como formulaciones multidosis.

35 La estabilidad de las formulaciones anteriores usadas en el estudio de detección de la eficacia del conservante con respecto a la formación de % de HMWP se proporciona más abajo en la Tabla 12. Como puede observarse, el aumento de las cantidades de conservantes conduce al aumento en las cantidades de % de HMWP, sin embargo, varias de las formulaciones anteriores son estables y tienen un efecto conservante satisfactorio.

40 Tabla 12. Formación de % de HMWP ( $\Delta\%$  de HMWP) durante 3 meses a 40°C

$\Delta\%$ de HMWP	Meses de almacenamiento a 40°C	
	1	3
Conservante mg/ml		
Fenol 0 mg/ml	0,7	2,5
Fenol 3 mg/ml	1,6	5,8
Fenol 5 mg/ml	3,6	11,6
Fenol 7 mg/ml	9,1	23,4
Fenol 5 mg/ml*	3,7	12,1
m-cresol 2 mg/ml	1,2	5,1
m-cresol 4 mg/ml	4,1	12,5
m-cresol 6 mg/ml	13,9	13,7
m-cresol 4 mg/ml*	4,6	23,1

\* Con propilenglicol

Ejemplo 4: Análisis de estabilidad de 3 meses a 5 °C y 40 °C para Anti-TFPI

60 Este estudio se realizó de manera análoga al descrito en el Ejemplo 2 con la excepción de que el estudio se realizó con un anticuerpo Anti-TFPI en lugar del anticuerpo Anti-IL-20. Las formulaciones evaluadas son como se describió en la Tabla 13.

Tabla 13: Composición de las formulaciones evaluadas

5	Anti-TFPI	100 mg/ml
	Histidina	33 mM
	Arginina	25 mM
	NaCl	25 mM
10	Polisorbato 80	0,01 mg/ml
	Sacarosa	Para tonicidad
	Conservante(s)	Concentración variable
	pH	6,0

15 Los resultados del análisis de estabilidad a 40 °C se muestran en la Tabla 14 y demuestran que todas las formulaciones evaluadas dieron como resultado un contenido significativamente mayor de agregados después de 3 meses de almacenamiento a 40 °C.

20 Tabla 14: Análisis SEC-HPLC del aumento del % de HMWP para el Anti-TFPI formado durante el estudio de 3 meses a 40 °C (Δ% de HMWP).

Δ% de HMWP	Meses de almacenamiento a 40 °C		
	0,5	1	3
Referencia	0,0	0,9	3,2
Fenol 5 mg/ml	3,3	9,5	17,4
Fenol/m-cresol 1,5/1,8 mg/ml	0,5	2,2	7,6

30 En particular, puede observarse que 5 mg/ml de fenol dio como resultado un aumento de 4 veces en la formación de agregados en comparación con la formulación de referencia. Por el contrario, la misma concentración de conservante en la formulación que contenía Anti-IL-20 dio como resultado un aumento de solo 2,1 veces (véase Tabla 5). Sin embargo, los resultados con la combinación que contiene fenol y m-cresol, que no está de acuerdo con la invención reivindicada, fueron equivalentes a los obtenidos para Anti-IL-20 (es decir, un aumento de 1,9 veces en la formación de agregados para Anti-TFPI frente a un aumento de 1,8 veces para Anti-IL-20; véase la Tabla 5).

35 Los resultados del análisis de estabilidad a 5 °C se muestran en la Tabla 15 que demuestra que todas las formulaciones evaluadas dieron como resultado un bajo contenido de agregados después de 3 meses de almacenamiento a 5 °C.

40 Tabla 15: Análisis SEC-HPLC del Δ% de HMWP de Anti-TFPI formado durante el estudio de 12 a 5 °C12

%Δ de HMWP	Meses de almacenamiento	
	3	12
Referencia	0,0	0,0
Fenol 5 mg/ml	0,0	0,0
Fenol/m-cresol 1,5/1,8 mg/ml	0,0	0,0

50 La robustez de las formulaciones también se evaluó con respecto a los ciclos de congelación-descongelación (-80°C a temperatura ambiente) y el esfuerzo mecánico y térmico (4 horas de rotación diaria durante 2 semanas de almacenamiento a 37°C). Los datos se proporcionan en la Tabla 16 más abajo, y estos indican que las formulaciones son robustas contra el estrés físico.

55 Tabla 16: Aumento del Δ% de HMWP en comparación con el tiempo cero de las formulaciones de AcM anti-TFPI expuestas a i) estrés por congelación-descongelación (10 ciclos desde -80° a temperatura ambiente) y ii) rotación combinada y estrés térmico a 37°C durante 2 semanas

Δ% de HMWP	Ciclos de congelación-descongelación	Rotación y estrés térmico
Referencia	0,0	0,0
Fenol 5 mg/ml	0,0	1,0
Fenol/m-cresol 1,5/1,8 mg/ml	0,0	0,2

El análisis del aspecto visual se realizó en cabina de luz y lámpara de arquitecto para todas las formulaciones para evaluar la posibilidad de formación de partículas. A tiempo cero, todas las muestras resultaron entre transparentes y ligeramente opalescentes, sin partículas visibles, mediante el uso de ambos métodos analíticos. No se observaron diferencias después de que las formulaciones se expusieron a las condiciones de estrés anteriores.

5 El uso de los términos "un" y "una" y "el/la" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención deben interpretarse que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra forma en la presente descripción o el contexto lo contradiga claramente. Por ejemplo, la frase "el compuesto" debe entenderse que se refiere a varios "compuestos" de la invención o aspecto descrito particular, a menos que se indique de otra forma.

10 A menos que se indique de otra forma, todos los valores exactos que se proporcionan en la presente descripción son representativos de los valores aproximados correspondientes (por ejemplo, puede considerarse que todos los valores ilustrativos exactos proporcionados con respecto a un factor o medida particular también proporcionan una medida aproximada correspondiente, modificada por "aproximadamente", cuando proceda). Cuando se da un intervalo, el intervalo incluye ambos valores finales, a menos que se indique de otra forma.

15 La descripción en la presente descripción de cualquier aspecto o aspecto de la invención mediante el uso de términos tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye" o "que contiene" con referencia a un elemento o elementos pretende proporcionar soporte para un aspecto o aspecto similar de la invención que "consiste en", "consiste esencialmente en", o "comprende sustancialmente" ese elemento o elementos particulares, a menos que se indique de cualquier otra manera o que el contexto lo contradiga claramente (por ejemplo, una composición descrita en la presente descripción como que comprende un elemento particular debe entenderse como que también describe una composición que consiste en ese elemento, a menos que se indique de cualquier otra manera o el contexto lo contradiga claramente).

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Una composición líquida multidosis estable que comprende un anticuerpo y fenol como único conservante, en donde el fenol está presente dentro de la composición en una cantidad desde 0,1 a 1 % (p/v) y en donde dicho anticuerpo es HzTFPI4F36 como se describió en el documento WO2010/072691.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que se tampona a un pH de entre 5 y 7, tal como un pH de entre 6,0 y 7,0, tal como 6,0 o 6,5.
3. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el tampón es histidina.
4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde una sal está presente y la sal se selecciona del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de magnesio, tiocianato de sodio, tiocianato de amonio, sulfato de amonio, cloruro de amonio, cloruro de calcio, clorhidrato de arginina, cloruro de zinc y acetato de sodio o cualquiera de sus combinaciones.
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la sal es cloruro de sodio.
6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la sal es arginina-HCl.
7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende adicionalmente un agente modificador de la tonicidad, tal como sacarosa o propilenglicol.
8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el agente modificador de la tonicidad es la sacarosa.
9. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende adicionalmente un surfactante.
10. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el anticuerpo está presente dentro de la composición en una concentración de 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250 o 300 mg/ml.
11. Una composición estable de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en terapia.
12. Una composición estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento de una coagulopatía.

40

45

50

55

60

65