



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020020703-9 A2



(22) Data do Depósito: 10/04/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 12/01/2021

(54) Título: FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS ESTÁVEIS DE UM ANTICORPO E DO ANTICORPO ζ LFA4 ζ ETA7 .

(51) Int. Cl.: A61K 39/00; A61K 47/00; C07K 16/00.

(30) Prioridade Unionista: 10/04/2018 IN 201841013647.

(71) Depositante(es): DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED.

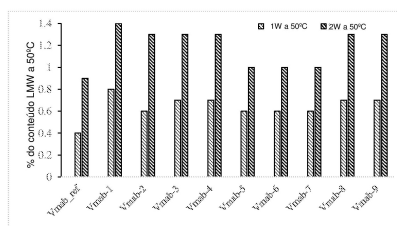
(72) Inventor(es): MURALI JAYARAMAN; ANUJA CHANDRASEKAR.

(86) Pedido PCT: PCT IN2019050293 de 10/04/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/198101 de 17/10/2019

(85) Data da Fase Nacional: 08/10/2020

(57) Resumo: A presente invenção descreve uma formulação farmacêutica estável de um anticorpo, em que a formulação contém tampão, tensoativo e açúcar, e em que a formulação é desprovida de aminoácido livres e sais.



FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL DE UM ANTICORPO ALFA4BETA7

Campo Técnico

[001] A presente invenção é relacionada a formulações estáveis de uma molécula de anticorpo, em que o anticorpo é estabilizado com excipientes mínimos. As formulações descritas são compatíveis com forma liofilizada, bem como líquida, e, também, adequadas para rota intravenosa e/ou subcutânea de administração.

Fundamentos da Invenção

[002] Durante as duas décadas passadas, a tecnologia de DNA recombinante levou à comercialização de muitas proteínas, particularmente terapêuticas de anticorpo. A efetividade destes anticorpos terapêuticos é principalmente dependente da estabilidade, da rota de administração e de suas formas e concentrações de dosagem. Isto, por sua vez, necessita que os anticorpos terapêuticos sejam formulados apropriadamente para reter a estabilidade e a atividade de um anticorpo terapêutico.

[003] As formulações para cada rota de administração e formas de dosagem podem ser exclusivas e, portanto, ter exigências específicas. As formas de dosagem sólidas, tais como pós liofilizados, são, no geral, mais estáveis do que as formulações líquidas (aquosas). Entretanto, a reconstituição da formulação liofilizada exige um significativo enchimento em excesso do frasco, cuidado no manuseio e envolve alto custo de produção em relação a uma formulação líquida. Embora as formulações líquidas sejam vantajosas nas mesmas e sejam usualmente preferidas para a terapêutica com proteína injetável (em termos de conveniência para o usuário final e facilidade de preparação para o fabricante), esta forma pode nem sempre ser factível dada a susceptibilidade das proteínas à desnaturação, à agregação e à oxidação sob estresses, tais como temperatura, mudanças de pH, agitação, etc. Todos estes fatores de estresse podem resultar na perda de atividade biológica de uma

proteína / anticorpo terapêuticos. Em particular, as formulações líquidas em alta concentração são suscetíveis à degradação e/ou à agregação. Contudo, as formulações em alta concentração podem ser desejáveis para rota de administração subcutânea ou intravenosa, já que a frequência de administração e o volume de injeção são reduzidos. Por outro lado, a agenda e a dosagem de tratamento específicas podem exigir uma formulação de baixa concentração e preferir a rota de administração intravenosa para uma liberação mais previsível e a completa biodisponibilidade do fármaco terapêutico.

[004] Portanto, o desenho de uma formulação que fica estável em altas ou baixas concentrações da proteína/anticorpo terapêuticos, auxiliando em diferente rota de administração (intravenosa ou subcutânea) e que é adequada em forma liofilizada ou líquida, impõe um significativo desafio de desenvolvimento. Adicionalmente, cada proteína ou anticorpo com suas características e propriedades de degradação exclusivas, adiciona à complexidade no desenvolvimento de uma formulação estável e pode demandar uma formulação específica.

[005] Uma formulação estável de uma proteína ou um anticorpo terapêuticos envolve a adição de uma ampla variedade de estabilizadores / excipientes, incluindo aminoácidos, açúcares, polióis, tensoativos, sais, polímeros, aminas, antioxidantes, quelantes, etc... Muitas das proteínas / anticorpos terapêuticos aprovados pela FDA contêm mais de uma categoria de estabilizadores.

[006] Uma combinação de formulação com maior concentração de proteína e/ou de estabilizadores pode aumentar a viscosidade da formulação, por sua vez, aumentando o tempo de injeção e a dor no local da injeção e, também, impõe dificuldades durante o processamento do ingrediente ativo. Portanto, é necessário desenvolver uma formulação melhorada, em forma liofilizada, bem como líquida, que contenha número ou concentração

mínimos de excipientes, que ainda estabilize o fármaco em uma ampla faixa de sua concentração.

Sumário da Invenção

[007] A presente invenção descreve uma formulação farmacêutica estável de um anticorpo que compreende tampão, açúcar e tensoativo, em que a formulação é desprovida de aminoácido livre e sal. O anticorpo de acordo com a invenção se liga a $\alpha 4\beta 7$.

[008] Em particular, a invenção descreve um método de redução/prevenção da formação de agregados e fragmentos na formulação que contém o anticorpo $\alpha 4\beta 7$, durante o armazenamento, pela adição da concentração ideal de açúcar, em que a formulação não contém aminoácido livre e sal.

[009] A concentração ideal de açúcar presente na formulação do anticorpo $\alpha 4\beta 7$ descrita é pelo menos cerca de 60 mg/mL.

Breve Descrição dos Desenhos

[0010] A Figura 1 ilustra o efeito de vários açúcares no conteúdo de LMW, HMW e monômero das formulações do vedolizumabe (60 mg/mL) preparadas como o exemplo 1 e analisadas usando a cromatografia SEC. A Figura 1 (a) representa o conteúdo de LMW, no momento '0' o conteúdo de LMW é zero, a Figura 1 (b) representa o conteúdo do agregado e a Figura 1 (c) representa o conteúdo do monômero durante as condições de armazenamento a 50°C por duas semanas.

[0011] A Figura 2 ilustra o efeito do sal no conteúdo de LMW, HMW e monômero das formulações do vedolizumabe (60 mg/mL) preparadas como o exemplo 2 e analisadas usando a cromatografia SEC. A Figura 2 (a) representa o conteúdo de LMW, no momento '0' o conteúdo de LMW é zero, a Figura 2 (b) representa o conteúdo do agregado e a Figura 2 (c) representa o conteúdo do monômero durante as condições de armazenamento a 50°C por duas semanas.

[0012] A Figura 3 ilustra o efeito do sal no conteúdo de LMW, HMW e monômero das formulações do vedolizumabe (60 mg/mL) preparadas como exemplo e analisadas usando a cromatografia SEC. A Figura 3 (a) representa o conteúdo de LMW, no momento '0' o conteúdo de LMW é zero, a Figura 3 (b) representa o conteúdo do agregado e a Figura 3 (c) representa o conteúdo do monômero durante as condições de armazenamento a 50°C por duas semanas.

Descrição Detalhada da Invenção

Definições

[0013] O termo “anticorpo” se refere a uma glicoproteína que compreende pelo menos duas cadeias pesadas (H) e duas cadeias leves (L) interconectadas por ligações de dissulfeto, ou uma parte de ligação a antígeno da mesma. O “anticorpo” da forma aqui usada abrange anticorpos integrais ou qualquer fragmento de ligação a antígeno (isto é, “parte de ligação a antígeno”) ou proteína de fusão dos mesmos.

[0014] O termo formulação “estável” se refere à formulação em que o anticorpo na mesma retém sua estabilidade física e/ou estabilidade química e/ou atividade biológica mediante o armazenamento.

[0015] Os estudos de estabilidade proveem evidência da qualidade de um anticorpo sob a influência de vários fatores ambientais durante o curso do tempo. “Q1A: Stability Testing of New Drug Substances and Products” de ICH afirma que os dados provenientes de estudos de estabilidade acelerada podem ser usados para avaliar o efeito de excursões de curto prazo superior ou inferior às condições de armazenamento do rótulo que podem ocorrer durante o envio dos anticorpos.

[0016] Vários métodos analíticos estão disponíveis para medir a degradação física e química do anticorpo nas formulações farmacêuticas. Um anticorpo “retém sua estabilidade física” em uma formulação farmacêutica se o mesmo mostra substancialmente nenhum sinal de agregação, precipitação

e/ou desnaturação mediante o exame visual de cor e/ou clareza, ou da forma medida por espalhamento de luz UV ou por cromatografia de exclusão de tamanho. É dito que um anticorpo “retém sua estabilidade química” em uma formulação farmacêutica quando o mesmo mostrar nenhuma ou mínima formação de variantes de produto que podem incluir variantes em decorrência da modificação química do anticorpo de interesse, tais como desaminação, oxidação, etc. Os métodos analíticos, tais como cromatografia por troca de íons e cromatografia de íons hidrofóbicos, podem ser usados para investigar as variantes químicas do produto.

[0017] O termo ‘monômero’, da forma aqui usada, descreve os anticorpos que consistem em duas cadeias leves e duas cadeias pesadas. O conteúdo do monômero de uma composição de anticorpo é tipicamente analisado por cromatografia de exclusão de tamanho (SEC). De acordo com o princípio de separação de SEC, as moléculas grandes ou as moléculas com alto peso molecular (HMW) eluem primeiro, seguidas por moléculas menores ou de peso mais baixo. Em um típico perfil de SEC para uma composição de anticorpo, agregados que podem incluir dímeros, multímeros, etc., eluem primeiro, seguidos por monômero, e as variantes ou os degradantes do anticorpo recortado podem ser eluídos por último. Em algumas circunstâncias, o pico de agregado ou os picos de degradante podem não eluir como picos separados de referência, mas, em vez disto, como picos em ressalto ou em amplitude anormal. A fim de manter a atividade apropriada de um anticorpo, em particular, de um anticorpo terapêutico, é desejável reduzir a formação de agregado ou fragmentação de produtos e, portanto, controlar o conteúdo do monômero até um valor alvo. A capacidade de inibir a formação de conteúdo de agregado e degradante, da forma medida em vários momentos durante os estudos de estabilidade, pode indicar a adequabilidade da formulação candidata para o anticorpo de interesse. A coluna TSK-GEL G3000SWXL (7,8 mm x 30 cm) de TOSCH pode ser usada em água de

HPLC para realizar SEC.

[0018] Os excipientes farmacologicamente aceitáveis se referem aos aditivos ou carreadores, que podem contribuir para a estabilidade do anticorpo na formulação. Os excipientes podem abranger estabilizadores e modificadores de tonicidade. Os exemplos de estabilizadores e modificadores de tonicidade incluem, mas não são limitados a, açúcares, polióis, sais, tensoativos, e derivados e combinações dos mesmos.

[0019] O(s) açúcar(es), aqui, inclui(em) açúcares e álcoois de açúcar, tais como polióis. Os açúcares podem ser referidos como monossacarídeos, dissacarídeos, e polissacarídeos. Os exemplos de açúcares incluem, mas não são limitados a, sacarose, trealose, glicose, dextrose, rafinose e outros. Os exemplos de polióis incluem, mas não são limitados a, manitol, sorbitol e outros.

[0020] O tensoativo se refere a excipientes farmacologicamente aceitáveis usados para proteger as formulações de proteína contra várias condições de estresse, como agitação, cisalhamento, exposição a alta temperatura, etc. Os tensoativos adequados incluem, mas não são limitados a, ésteres de ácido graxo do polioxietilenossorbitano, tais como Tween 20™ ou Tween 80™, copolímero polioxietileno-polioxipropileno (por exemplo, Poloxamer, Pluronic), dodecil sulfato de sódio (SDS) e congêneres, ou combinações dos mesmos.

[0021] O termo “aminoácido livre”, da forma aqui usada, se refere ao aminoácido que é incluído na formulação e não é uma parte do componente do tampão. Um aminoácido pode estar presente em suas formas D e/ou L. O aminoácido pode estar presente como qualquer sal adequado, por exemplo, um sal de cloridrato, tal como Arginina-HCl.

[0022] Os exemplos de sais incluem, mas não são limitados a, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de magnésio, tiocianato de sódio, tiocianato de amônio, sulfato de amônio, cloreto de amônio, cloreto de cálcio,

cloreto de zinco e/ou acetato de sódio.

[0023] Certos aspectos e modalidades específicos da invenção são mais completamente descritos pela referência aos seguintes exemplos. Entretanto, estes exemplos não devem ser interpretados como limitantes do escopo da invenção de nenhuma maneira.

Descrição Detalhada das Modalidades

[0024] A presente invenção descreve uma formulação farmacêutica estável de um anticorpo que compreende tampão, açúcar e tensoativo, em que a formulação é desprovida de aminoácido livre e sal.

[0025] Na modalidade exposta, o anticorpo é um anticorpo monoclonal terapêutico.

[0026] Na supramencionada modalidade, o anticorpo terapêutico se liga a $\alpha 4\beta 7$.

[0027] Em uma modalidade, a invenção descreve uma formulação farmacêutica estável do anticorpo $\alpha 4\beta 7$ que compreende tampão, açúcar e tensoativo, em que a formulação é desprovida de aminoácido livre e sais.

[0028] Na dita modalidade exposta, a concentração de açúcar que estabiliza a formulação do anticorpo $\alpha 4\beta 7$ é pelo menos cerca de 60 mg/mL.

[0029] Em uma modalidade, a invenção descreve uma formulação farmacêutica estável do anticorpo $\alpha 4\beta 7$ que compreende tampão, cerca de 60 mg/mL de açúcar, tensoativo, e em que a formulação é desprovida de aminoácido livre e sais.

[0030] Em qualquer uma das modalidades supramencionadas, o açúcar é sacarose, trealose ou sorbitol.

[0031] Em qualquer uma das modalidades supramencionadas, o dito tampão inclui tampão orgânico, o tampão inorgânico e/ou combinações dos mesmos.

[0032] Na modalidade supramencionada, o tampão orgânico inclui tampão de histidina, succinato ou acetato e os sais dos mesmos e o tampão

inorgânico inclui tampão de fosfato.

[0033] Em uma outra modalidade, a invenção descreve um método de redução da formação do conteúdo do agregado e/ou da fragmentação do anticorpo $\alpha 4\beta 7$, durante o armazenamento, em uma formulação, pela adição de pelo menos 60 mg/mL de açúcar, em que a dita formulação é desprovida de aminoácido livre e sal.

[0034] Na dita modalidade exposta, a quantidade de conteúdo do agregado e do fragmento na formulação do anticorpo $\alpha 4\beta 7$ é menor do que cerca de 1,5 % e menor do que cerca de 2 %, respectivamente, na formulação, quando armazenada a 50°C por duas semanas.

[0035] Em uma modalidade, a invenção descreve uma formulação farmacêutica estável que compreende um anticorpo $\alpha 4\beta 7$, o tampão de fosfato, pelo menos 60 mg/mL de sacarose, tensoativo, e em que a formulação é desprovida de aminoácido livre e sal.

[0036] Em todas as modalidades expostas da invenção, a concentração do anticorpo na formulação de $\alpha 4\beta 7$ é cerca de 50 mg/mL até cerca de 200 mg/mL.

[0037] Em qualquer uma das ditas modalidades da invenção, o pH da formulação do anticorpo $\alpha 4\beta 7$ é de 6,0 - 7,0.

[0038] Em uma outra modalidade, a presente invenção provê uma formulação líquida que pode ser usada para administração parenteral. A administração parenteral inclui administração intravenosa, subcutânea, intraperitoneal, intramuscular ou qualquer outra rota de liberação, no geral, considerada caindo no escopo da administração parenteral e como é bem conhecido por aqueles versados na técnica.

[0039] Em qualquer uma das ditas modalidades expostas da invenção, a formulação farmacêutica estável do anticorpo $\alpha 4\beta 7$ é em forma líquida/aquosa que é adequada para liofilização. Adicionalmente, a formulação liofilizada do anticorpo $\alpha 4\beta 7$ é reconstituída com um diluente

apropriado para alcançar a formulação líquida adequada para administração.

Exemplos

[0040] Um anticorpo $\alpha 4\beta 7$, vedolizumabe adequado para armazenamento na presente composição farmacêutica, é produzido por métodos padrões conhecidos na técnica. Por exemplo, o vedolizumabe é preparado pela expressão recombinante de genes de cadeia leve e pesada da imunoglobulina em uma célula hospedeira de mamífero, tais como células de Ovário de Hamster Chinês. Adicionalmente, o vedolizumabe expressado é coletado e a coleta bruta é sujeita a etapas do processo à jusante padrões, que incluem purificação, filtração e, opcionalmente, etapas de diluição ou concentração. Por exemplo, a coleta bruta do vedolizumabe pode ser purificada usando as técnicas de cromatografia padrões, tais como cromatografia por afinidade, cromatografia por troca de íons e combinações das mesmas. A solução do vedolizumabe purificada pode ser adicionalmente sujeita a uma ou mais etapas de filtração, e a solução obtida é sujeita a estudos de formulação adicionais. O vedolizumabe (em uma concentração de 8 mg/mL) no tampão de Tris acetato obtido a partir do processo cromatográfico à jusante teve tampão trocado e foi concentrado no tampão de histidina até 70 mg/mL. O vedolizumabe concentrado foi usado em experimentos subsequentes.

Exemplo 1: Efeito do aminoácido na estabilidade das formulações do vedolizumabe que contêm vários açúcares

[0041] Para entender o efeito da concentração de vários açúcares com e sem aminoácidos na estabilidade do vedolizumabe, as formulações com diferentes açúcares, tais como sacarose, trealose e sorbitol, foram preparadas. Uma parte do vedolizumabe concentrado na base do tampão de histidina teve tampão trocado em tampão de fosfato 20 mM. Depois do que, o açúcar e o polisorbato foram adicionados nas formulações do vedolizumabe presentes na base do tampão de histidina, bem como na base do tampão de fosfato. A

arginina foi selecionada como aminoácido livre e adicionada em um pouco de formulações do vedolizumabe contendo açúcar para entender o efeito do aminoácido livre na estabilização do vedolizumabe.

[0042] O FDA aprovou a formulação de vedolizumabe que contém a arginina, o tampão de histidina e o tensoativo. Portanto, os mesmos excipientes foram adicionados em vedolizumabe na base do tampão de histidina e este foi usado como o padrão de referência nos experimentos subsequentes.

[0043] Os detalhes das formulações usadas neste experimento são dados na Tabela 1. Todas as amostras foram sujeitas a estudos de estabilidade a 50°C por duas semanas. Depois do que, as amostras foram analisadas para espécies com baixo peso molecular (LMW) ou fragmentos, espécies com alto peso molecular (HMW) ou agregados e conteúdo do monômero [os resultados são mostrados na Figura 1(a)-(c)] usando cromatografia de exclusão de tamanho (SEC). Os dados de inspeção visual das amostras do vedolizumabe são dados na Tabela 2.

Tabela 1: Composições das formulações do vedolizumabe contendo açúcares, com e sem aminoácidos

Nome de Amostra	Composição
Vmab_ref	Vedolizumabe 60 mg/mL, monoclórato de histidina 50 mM, 27,4 mg/mL de cloridrato de L-arginina, 104,17 mg/mL de sacarose, 0,6 mg/mL de polisorbato 80
Vmab-1	Vedolizumabe 60 mg/mL, tampão de fosfato 20 mM, sacarose 30 mg/mL e 0,6 mg/mL de polisorbato 80
Vmab-2	Vedolizumabe 60 mg/mL, tampão de fosfato 20 mM, sacarose 30 mg/mL, arginina 25 mM e 0,6 mg/mL de polisorbato 80
Vmab-3	Vedolizumabe 60 mg/mL, tampão de fosfato 20 mM, sorbitol 30 mg/mL e 0,6 mg/mL de polisorbato 80
Vmab-4	Vedolizumabe 60 mg/mL, tampão de fosfato 20 mM, sorbitol 30 mg/mL, arginina 25 mM e 0,6 mg/mL de polisorbato 80

Vmab-5	Vedolizumabe 60 mg/mL, tampão de fosfato 20 mM, sacarose 60 mg/mL e 0,6 mg/mL de polisorbato 80
Vmab-6	Vedolizumabe 60 mg/mL, tampão de fosfato 20 mM, sacarose 60 mg/mL, arginina 25 mM e 0,6 mg/mL de polisorbato 80
Vmab-7	Vedolizumabe 60 mg/mL, tampão de fosfato 20 mM, sacarose 60 mg/mL, arginina 50 mM e 0,6 mg/mL de polisorbato 80
Vmab-8	Vedolizumabe 60 mg/mL, tampão de fosfato 20 mM, Trealose 60 mg/mL e 0,6 mg/mL de polisorbato 80
Vmab-9	Vedolizumabe 60 mg/mL, tampão de fosfato 20 mM, Trealose 60 mg/mL, arginina 25 mM e 0,6 mg/mL de polisorbato 80

Tabela 2: Dados de inspeção visual das formulações do vedolizumabe (60 mg/mL) preparadas como o exemplo 1

Nome de Amostra	Inspeção Visual a 50°C		
	0 W	1 W	2 W
Vmab_ref	Clara	Ligeiramente Opalescente	Ligeiramente Opalescente
Vmab-1	Clara com poucas partículas	Ligeiramente Opalescente	Ligeiramente Opalescente
Vmab-2	Clara com poucas partículas	Ligeiramente Opalescente	Opalescente
Vmab-3	Clara com poucas partículas	Ligeiramente Opalescente	Ligeiramente Opalescente
Vmab-4	Clara com poucas partículas	Ligeiramente Opalescente	Ligeiramente Opalescente
Vmab-5	Ligeiramente Opalescente	Ligeiramente Opalescente	Ligeiramente Opalescente
Vmab-6	Ligeiramente Opalescente	Opalescente	Opalescente
Vmab-7	Ligeiramente Opalescente	Ligeiramente Opalescente	Ligeiramente Opalescente
Vmab-8	Clara com poucas partículas	Ligeiramente Opalescente	Ligeiramente Opalescente
Vmab-9	Clara com poucas partículas	Ligeiramente Opalescente	Ligeiramente Opalescente

W - indica semanas

Exemplo 2: Formulações do vedolizumabe, com e sem sal

[0044] Para entender o efeito do sal na estabilidade das formulações do vedolizumabe contendo sacarose 60 mg/mL e tensoativo, cloreto de sódio 50 mM foi adicionado em uma das formulações de vedolizumabe. Os detalhes

das formulações são dados na Tabela 3. Todas as amostras foram sujeitas a estudos de estabilidade acelerada a 50°C por 2 semanas. Depois do que, as amostras foram analisadas para espécies com baixo peso molecular (LMW) ou fragmentos, espécies com alto peso molecular (HMW) ou agregadas e conteúdo do monômero [os resultados são mostrados na Figura 2 (a)-(c)] usando cromatografia de exclusão de tamanho (SEC). Os dados de inspeção visual das amostras do vedolizumabe são dados na Tabela 4.

Tabela 3: Composições das formulações do vedolizumabe preparadas como o exemplo 2

Nome de Amostra	Composição
Vmab_ref	Vedolizumabe 60 mg/mL, tampão de histidina 50 mM, monoclórato, 27,4 mg/mL de cloridrato de L-arginina, 104,17 mg/mL de sacarose, 0,6 mg/mL de polisorbato 80
Vmab-5	Vedolizumabe 60 mg/mL, tampão de fosfato 20 mM, sacarose 60 mg/mL, e 0,6 mg/mL de polisorbato 80
Vmab-10	Vedolizumabe 60 mg/mL, tampão de fosfato 20 mM, sacarose 60 mg/mL, NaCl 50 mM e 0,6 mg/mL de polisorbato 80

Tabela 4: Dados de inspeção visual das formulações do vedolizumabe (60 mg/mL) preparadas como o exemplo 2

Nome de Amostra	Inspeção Visual a 50°C		
	0 W	1 W	2 W
Vmab_ref	Clara	Ligeiramente Opalescente	Ligeiramente Opalescente
Vmab-5	Ligeiramente Opalescente	Ligeiramente Opalescente	Ligeiramente Opalescente
Vmab-10	Ligeiramente Opalescente	Opalescente	Opalescente

W - indica semanas

Exemplo 3: Formulações do vedolizumabe em várias bases do tampão

[0045] Para entender o efeito de diferentes bases do tampão nas formulações do vedolizumabe contendo sacarose 60 mg/mL, arginina 50 mM e tensoativo, vários tampões foram preparados e a mesma composição do vedolizumabe foi formulada em diferentes bases do tampão. Os detalhes das formulações são dados na Tabela 5. Todas as amostras foram sujeitas a estudos de estabilidade acelerada a 50°C por 2 semanas. Depois do que, as amostras foram analisadas para espécies com baixo peso molecular

(LMW/fragmentos), espécies com alto peso molecular (HMW/agregados) e conteúdo do monômero [os resultados são mostrados na Figura 3 (a)-(c)] usando cromatografia de exclusão de tamanho (SEC). Os dados de inspeção visual das amostras do vedolizumabe são dados na Tabela 6.

Tabela 5: Composições das formulações do vedolizumabe em diferentes bases do tampão.

Nome de Amostra	Composição
Vmab_ref	Vedolizumabe 60 mg/mL, monoclóridato de histidina 50 mM, 27,4 mg/mL de cloridrato de L-arginina, 104,17 mg/mL de sacarose, 0,6 mg/mL de polisorbato 80
Vmab-7	Vedolizumabe 60 mg/mL, tampão de fosfato 20 mM, sacarose 60 mg/mL, arginina 50 mM e 0,6 mg/mL de polisorbato 80
Vmab-11	Vedolizumabe 60 mg/mL, tampão de acetato 20 mM, sacarose 60 mg/mL, arginina 50 mM e 0,6 mg/mL de polisorbato 80
Vmab-12	Vedolizumabe 60 mg/mL, tampão de succinato 20 mM, sacarose 60 mg/mL, arginina 50 mM e 0,6 mg/mL de polisorbato 80

Tabela 6: Dados de inspeção visual das formulações do vedolizumabe (60 mg/mL) preparadas como o exemplo 3

Nome de Amostra	Inspeção Visual a 50°C		
	0 W	1 W	2 W
Vmab_ref	Clara	Ligeiramente Opalescente	Ligeiramente Opalescente
Vmab-7	Ligeiramente Opalescente	Ligeiramente Opalescente	Ligeiramente Opalescente
Vmab-11	Clara	Clara	Clara
Vmab-12	Clara	Clara	Clara

W - indica semanas

[0046] As formulações líquidas das amostras do vedolizumabe preparadas como os exemplos 1, 2 e 3 foram sujeitas à técnica de liofilização conhecida na tecnologia e verificadas em relação à estabilidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica estável de um anticorpo $\alpha 4\beta 7$ que compreende tampão, açúcar e tensoativo, caracterizada pelo fato de que a formulação é desprovida de aminoácido livre e sal.

2. Formulação de anticorpo $\alpha 4\beta 7$ de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a concentração de açúcar é 60 mg/mL.

3. Formulação de anticorpo $\alpha 4\beta 7$ de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a concentração do anticorpo é 60 mg/mL.

4. Formulação de anticorpo de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o açúcar é sacarose, trealose ou sorbitol.

5. Formulação de anticorpo de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que é uma formulação líquida ou liofilizada.

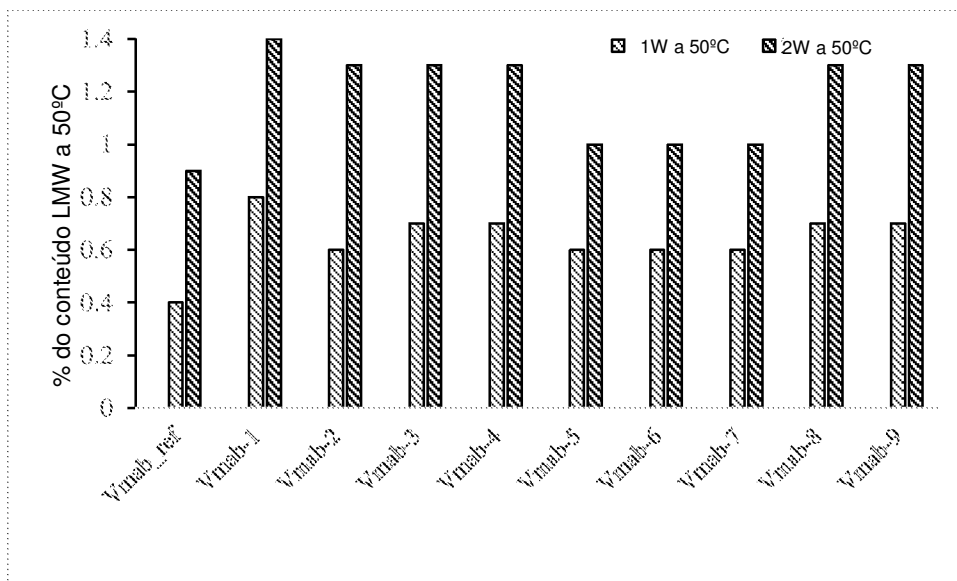


Figura 1 (a)

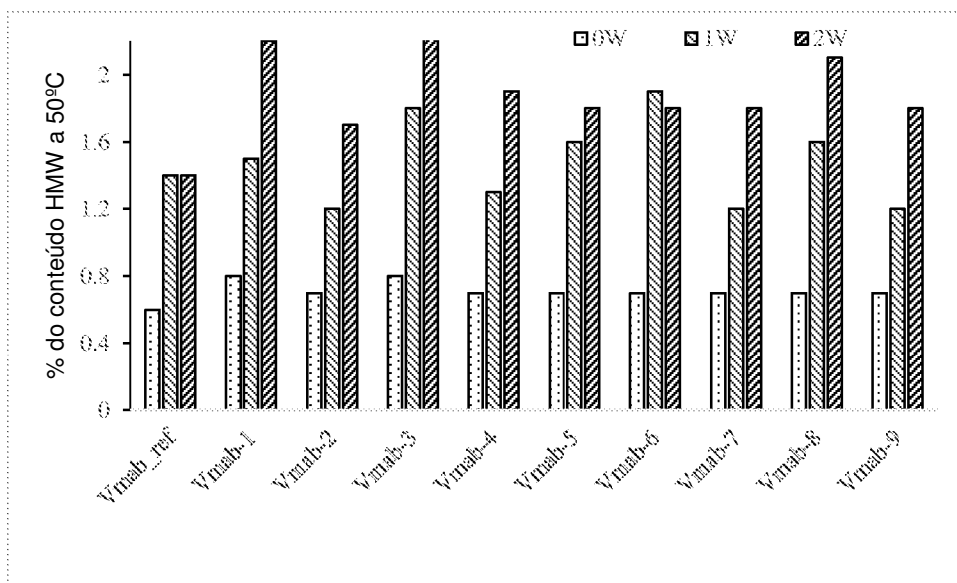


Figura 1 (b)

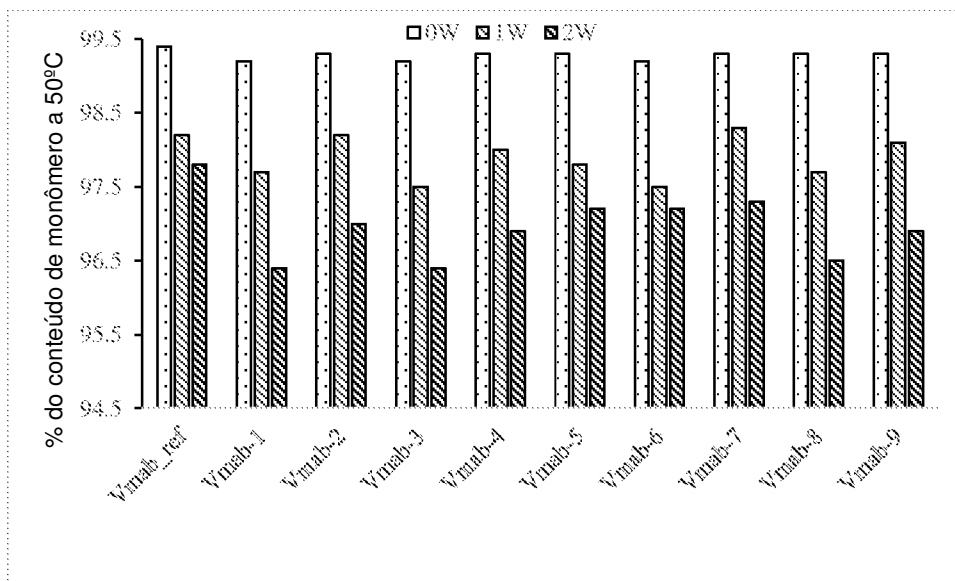


Figura 1 (c)

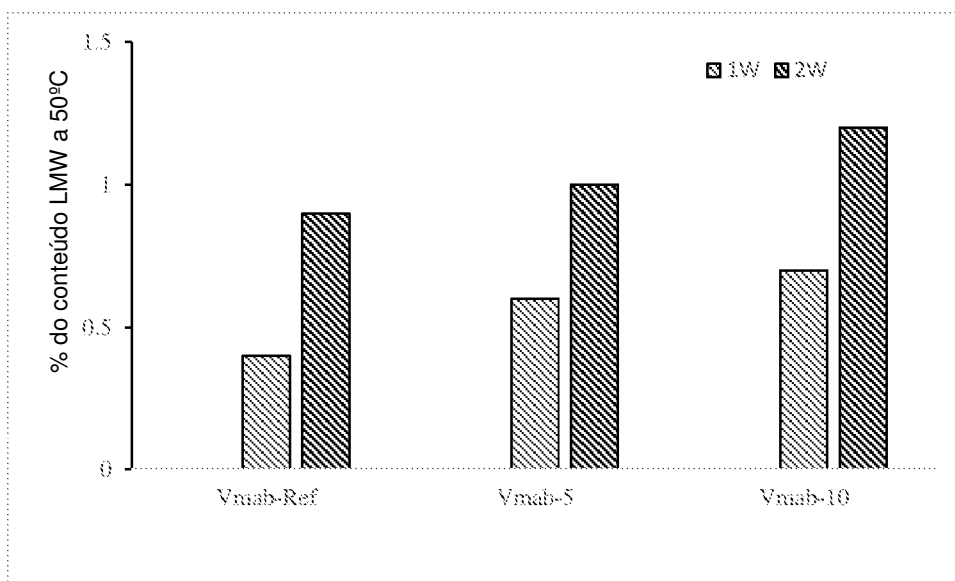


Figura 2 (a)

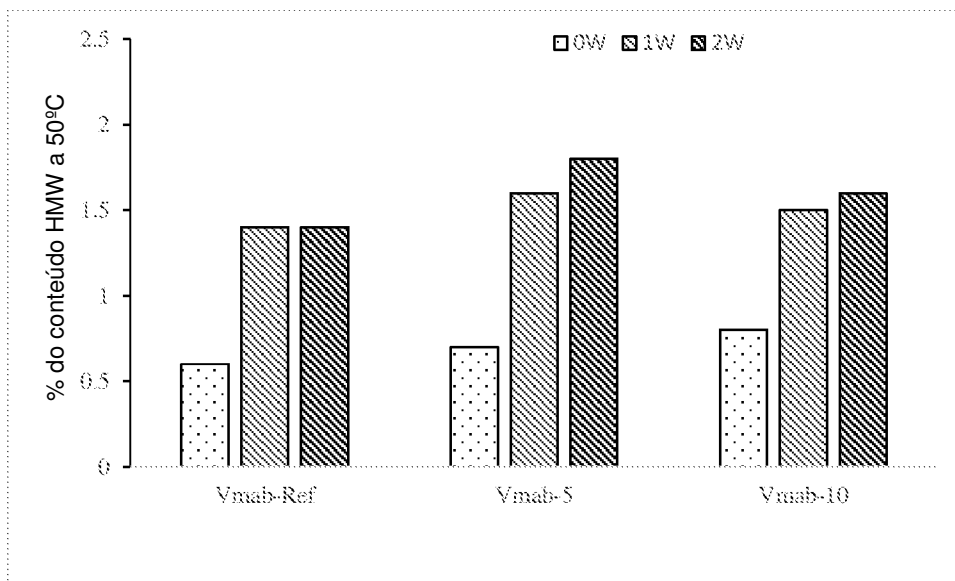


Figura 2 (b)

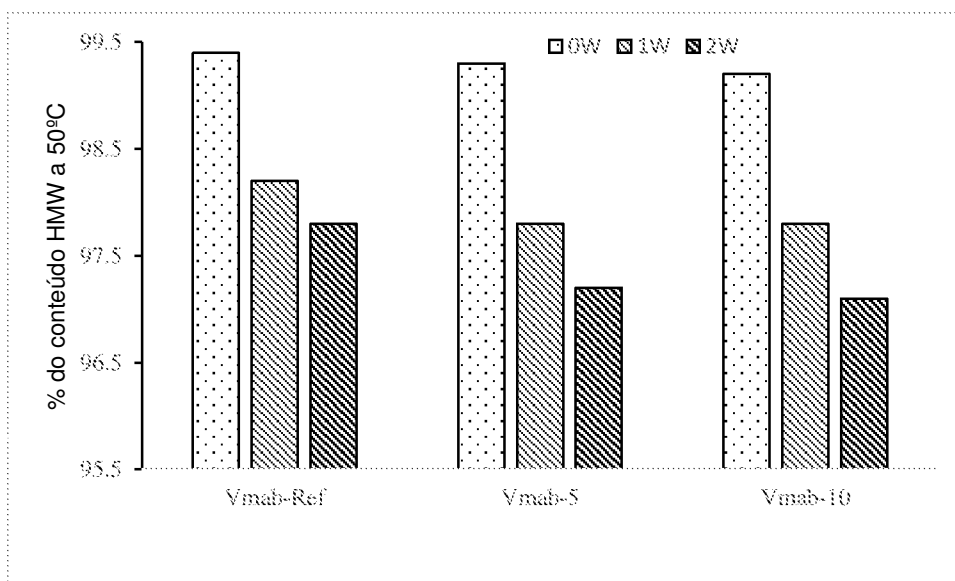


Figura 2 (c)

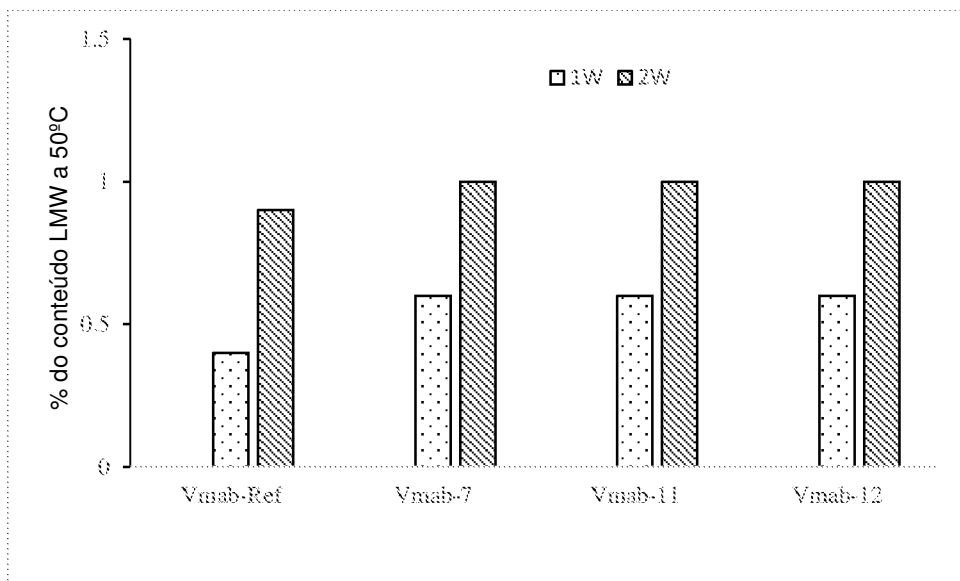


Figura 3 (a)

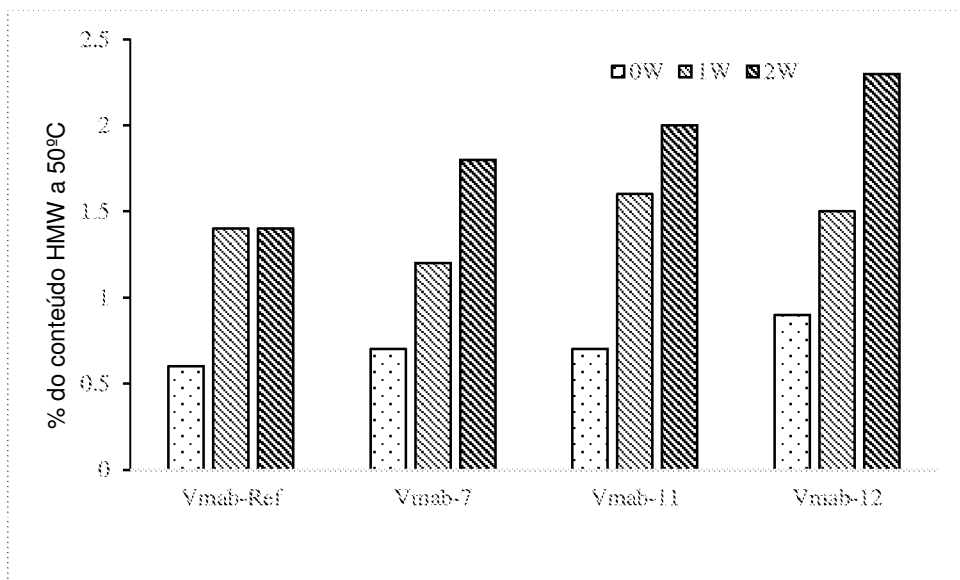


Figura 3 (b)

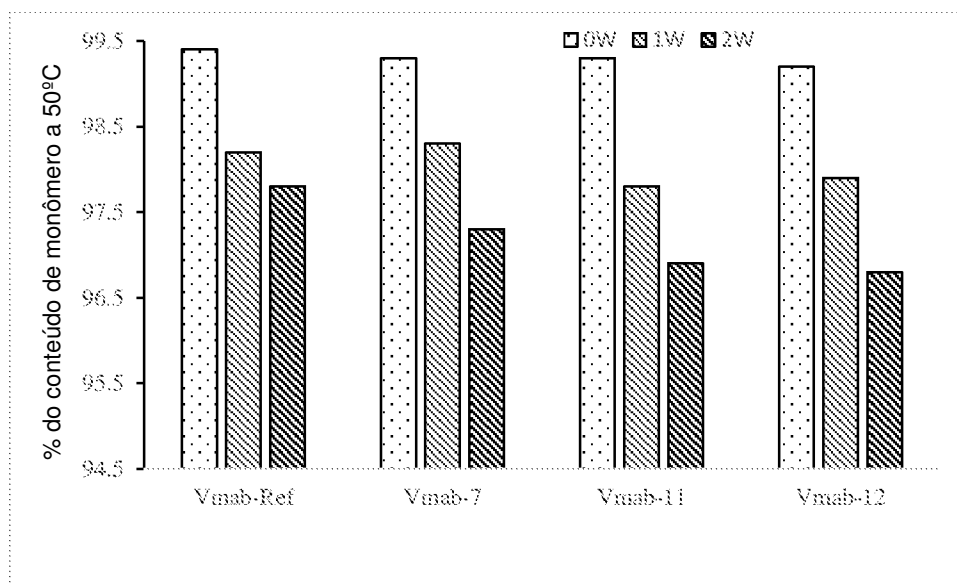


Figura 3 (c)

RESUMO

FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL DE UM ANTICORPO
ALFA4BETA7

A presente invenção descreve uma formulação farmacêutica estável de um anticorpo, em que a formulação contém tampão, tensoativo e açúcar, e em que a formulação é desprovida de aminoácido livres e sais.