



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

(21) BR 112020020741-1 A2



(22) Data do Depósito: 10/04/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 19/01/2021

(54) **Título:** FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL DE UM ANTICORPO, E, FORMULAÇÃO DE ANTICORPO ALFA4BETA7 ESTÁVEL.

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

(30) **Prioridade Unionista:** 10/04/2018 IN 201841013645.

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

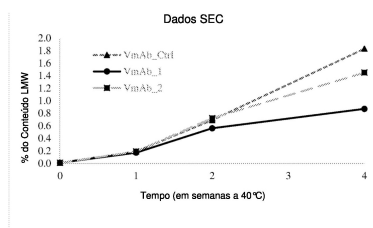
(72) **Inventor(es):** MURALI JAYARAMAN; ANUJA CHANDRASEKAR.

(86) **Pedido PCT:** PCT IN2019050291 de 10/04/2019

(87) **Publicação PCT:** WO 2019/198099 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 sal, e em que a formulação é desprovida de aminoácido livres. As formulações de anticorpo descritas são formulações líquidas que também são adequadas para liofilização.



FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL DE UM ANTICORPO ALFA4BETA7, E, FORMULAÇÃO DE ANTICORPO ALFA4BETA7 ESTÁVEL

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, têm 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, ainda estabilizando 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, sal e tensoativo, em que a dita formulação é desprovida de aminoácido livre. A formulação descrita contém, opcionalmente, açúcar(es).

[008] Em particular, a invenção descreve uma formulação farmacêutica estável do anticorpo $\alpha 4\beta 7$ que compreende tampão, açúcar, sal e tensoativo, em que a dita formulação é desprovida de aminoácido livres. O anticorpo na dita formulação fica estável por quatro semanas a 40°C e mantém pelo menos 95% do conteúdo monomérico do anticorpo na formulação. O anticorpo também fica estável a 50°C por duas semanas e mantém pelo menos 97% do conteúdo monomérico do anticorpo na formulação.

[009] O sal presente na formulação do anticorpo $\alpha 4\beta 7$ descrita controla a taxa de fragmentação da molécula de anticorpo, bem como a taxa de conversão do conteúdo em pico principal em relação à variante básica, e estabiliza a formulação.

Breve Descrição dos Desenhos

[0010] A figura 1 ilustra o efeito do sal em LMW e no conteúdo do 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, a figura 1 (b) representa o conteúdo do monômero durante as condições de armazenamento a 40°C por quatro semanas.

Descrição Detalhada da Invenção

Definições

[0011] 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.

[0012] 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.

[0013] 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.

[0014] 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.

[0015] 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.

[0016] O termo 'pico principal', da forma aqui usada, se refere ao pico que elui em abundância (pico maior) durante uma cromatografia por troca de cátions. O pico que elui anteriormente ao pico principal, durante uma cromatografia por troca de cátions, com uma carga que é ácida em relação ao pico principal é chamado de pico variante ácido. O pico que elui posteriormente ao pico principal, durante uma cromatografia por troca de cátions, com uma carga que é relativamente básica em relação ao pico principal é chamado de pico variante básico. O conteúdo em pico principal pode ser determinado por cromatografia por troca de íons (IEC). Há dois modos de IEC disponíveis a saber, cromatografia por troca de cátion e ânion.

As moléculas positivamente carregadas se ligam a resinas de troca de ânions, ao mesmo tempo em que as moléculas negativamente carregadas se ligam a resinas de troca de cátions. Em um típico perfil cromatográfico por troca de cátions de uma composição de anticorpo, as variantes ácidas eluem primeiro seguidas pelo pico principal e, posteriormente, por último, as variantes básicas serão eluídas. As variantes ácidas são um resultado de modificações do anticorpo, tal como desamidação de resíduos de asparagina. As variantes básicas são um resultado da remoção incompleta de resíduo(s) de lisina terminal C. No geral, em um anticorpo, um resíduo de lisina está presente no final do terminal C das cadeias tanto pesada quanto leve. Uma molécula de anticorpo que contém lisina nas cadeias tanto pesada quanto leve é referida como a variante K2, a molécula de anticorpo que contém resíduo de lisina em uma das cadeias pesada e leve é referida como a variante K1 e a molécula de anticorpo com nenhum é a molécula K0. A enzima carboxipeptidase B (CP-B enzima) age nos resíduos de lisina do terminal C presentes nas variantes K2 e K1 e, assim, convertendo as mesmas como moléculas K0. De acordo com as circunstâncias do caso, a análise IEC pode ser realizada para as amostras digeridas com a enzima carboxipeptidase B (CP-B). Em um típico estudo de estabilidade, espera-se que uma formulação estável leve à redução na formação das variantes de carga (variantes ácidas e básicas), durante o estudo, e, portanto, minimize qualquer redução no conteúdo em pico principal.

[0017] 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.

[0018] 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.

[0019] 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.

[0020] 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.

[0021] 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.

[0022] 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

[0023] A presente invenção descreve uma formulação farmacêutica estável de um anticorpo que compreende tampão, sal e tensoativo.

[0024] Em uma modalidade, a invenção descreve uma formulação

farmacêutica estável de um anticorpo que compreende tampão, sal e tensoativo, em que a formulação não contém aminoácido livre.

[0025] Na modalidade exposta da invenção, o sal presente na formulação do anticorpo é cloreto de sódio e o mesmo controla a taxa de fragmentação da molécula de anticorpo na formulação em uma concentração de 10 mM a menos do que cerca de 100 mM. Preferivelmente, a concentração do sal é de 20 mM a 90 mM.

[0026] Na dita modalidade exposta, o sal presente na formulação controla a taxa de conversão do conteúdo em pico principal em relação às variantes básicas e, além do mais, reduz a fragmentação da molécula de anticorpo durante o armazenamento.

[0027] Na modalidade exposta, o anticorpo é um anticorpo monoclonal terapêutico e é selecionado a partir do grupo que consiste em anticorpo quimérico, anticorpo humanizado e anticorpo humano.

[0028] Na modalidade mencionada anteriormente, o anticorpo terapêutico é um anticorpo humanizado e se liga a $\alpha 4\beta 7$.

[0029] Em uma modalidade, a invenção descreve uma formulação de anticorpo $\alpha 4\beta 7$ estável que compreende tampão, sal e tensoativo, em que a formulação não contém aminoácido livre.

[0030] Na dita modalidade exposta, a formulação do anticorpo $\alpha 4\beta 7$ fica estável e mantém pelo menos 95% do conteúdo monomérico do anticorpo, quando armazenada a 40°C por quatro semanas.

[0031] Na dita modalidade exposta, a formulação do anticorpo $\alpha 4\beta 7$ fica estável e contém menos do que 1% de espécies com baixo peso molecular (LMW) ou fragmentos na formulação, quando armazenada a 40°C por quatro semanas.

[0032] Em qualquer uma das ditas modalidades expostas da invenção, a formulação do anticorpo $\alpha 4\beta 7$ contém, opcionalmente, açúcar(es). Preferivelmente, o açúcar é sacarose ou trealose.

[0033] Em qualquer uma das ditas modalidades expostas, o tampão mencionado na formulação inclui tampão orgânico, tampão inorgânico e/ou combinações dos mesmos.

[0034] Na modalidade mencionada anteriormente da invenção, o dito tampão orgânico inclui tampão de histidina, tampão de succinato ou tampão de acetato.

[0035] Em ainda uma outra modalidade da invenção, o tampão inorgânico mencionado na formulação inclui tampão de fosfato.

[0036] Em todas as modalidades supramencionadas da invenção, a concentração do anticorpo na formulação é cerca de 50 mg/mL até cerca de 200 mg/mL.

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

[0038] Em uma modalidade, a invenção descreve uma formulação farmacêutica estável do anticorpo $\alpha 4\beta 7$ que compreende tampão, cloreto de sódio, tensoativo, e açúcar, em que a formulação não contém um aminoácido livre.

[0039] Na dita modalidade exposta, a formulação do anticorpo $\alpha 4\beta 7$ fica estável e mantém pelo menos 97% do conteúdo monomérico do anticorpo e controla as espécies com baixo peso molecular em menos do que 1,5% na formulação, quando armazenada a 50°C por duas semanas.

[0040] Em uma modalidade, a formulação do anticorpo $\alpha 4\beta 7$ que compreende tampão, cloreto de sódio, tensoativo e açúcar contém menos do que 15% de variantes básicas, e menos do que cerca de 1,5% das espécies com baixo peso molecular quando armazenada a 50°C por duas semanas.

[0041] Em qualquer uma das modalidades supramencionadas da invenção, o sal presente na formulação do anticorpo $\alpha 4\beta 7$ está em uma concentração selecionada a partir da faixa de 10 mM a menos do que cerca de 100 mM, preferivelmente 20 mM a 90 mM.

[0042] Em qualquer uma das modalidades supramencionadas da invenção, o sal pode ser cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de amônio ou sulfato de amônio.

[0043] Em qualquer uma das modalidades expostas, o sal presente na formulação ajuda na manutenção do conteúdo em pico principal e, também, controla a taxa de conversão do conteúdo em pico principal em relação às variantes básicas e, além do mais, reduz a fragmentação da molécula de anticorpo durante o armazenamento. As condições de armazenamento aqui expostas incluem as condições de estabilidade acelerada e de estabilidade em prateleira.

[0044] Em qualquer uma das modalidades supramencionadas, a formulação do anticorpo $\alpha 4\beta 7$ é uma formulação líquida estável (aquosa), 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.

[0045] Em qualquer uma das modalidades expostas da invenção, a formulação líquida/aquosa estável é adequada e pode ser liofilizada como pós liofilizados. Adicionalmente, a formulação liofilizada do anticorpo $\alpha 4\beta 7$ pode ser reconstituída com um diluente apropriado para alcançar a formulação líquida adequada para administração.

[0046] As formulações descritas da invenção usam menores quantidades de excipientes para estabilizar o anticorpo terapêutico.

Exemplos

[0047] 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 dos genes de cadeia leve e pesada da

imunoglobulina em uma célula hospedeira de mamífero, tais como células de Ovírio 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.

Exemplo 1: Formulação do vedolizumabe sem açúcares e aminoácido livres.

[0048] Para alcançar uma formulação estável do vedolizumabe sem aminoácido livre e açúcares, como parte do desenho experimental, diferentes concentrações da solução do cloreto de sódio foram preparadas. O vedolizumabe (em uma concentração de 7 mg/mL) no tampão de Tris acetato obtido a partir do processo cromatográfico à jusante teve tampão trocado e foi concentrado em tampão de histidina 50 mM até 65 mg/mL de concentração do anticorpo. O anticorpo concentrado foi dividido em três amostras. O cloreto de sódio 50 mM e 100 mM foi adicionado em duas amostras do vedolizumabe. 0,6 mg/mL de polisorbato 80 foi adicionado em todas as três amostras do vedolizumabe. A amostra que não contém cloreto de sódio foi usada como controle neste experimento. Os detalhes de todas as três formulações do vedolizumabe são mencionados na Tabela 1. Todas as formulações do vedolizumabe foram sujeitas para estudos de estabilidade acelerada a 40°C por quatro semanas. Depois do que, as amostras foram analisadas para espécies com baixo peso molecular (LMW) e conteúdo do monômero [os resultados são mostrados na figura 1(a) e 1 (b)] usando cromatografia de exclusão de tamanho (SEC) e, também, verificadas por inspeção visual [Tabela 2].

Tabela 1: Composições de várias formulações do vedolizumabe sem açúcares e aminoácido livre

Nome de Amostra	Composição
Vmab-Controle	Vedolizumabe 60 mg/mL, monoclóridato de histidina 50 mM, 0,6 mg/mL de polisorbato 80
Vmab-1	Vedolizumabe 60 mg/mL, monoclóridato de histidina 50 mM, NaCl 50 mM, 0,6 mg/mL de polisorbato 80
Vmab-2	Vedolizumabe 60 mg/mL, monoclóridato de histidina 50 mM, NaCl 100 mM, 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 40°C			
	0 W	1 W	2 W	4 W
Vmab-Controle	Clara	Opalescente	Opalescente	Turva
Vmab-1	Clara	Clara	Clara	Ligeiramente Turva
Vmab-2	Clara	Opalescente	Opalescente	Opalescente

W - indica semanas

Exemplo 2: Formulações do vedolizumabe sem aminoácido livres

[0049] Para alcançar uma formulação estável do vedolizumabe com açúcar e sem aminoácido livres, como parte do desenho experimental, o vedolizumabe 60 mg/mL é formulado na seguinte composição de tampão que contém tampão de fosfato 20 mM, cloreto de sódio 50 mM, 60 mg/mL de sacarose e 0,6 mg/mL de polisorbato 80. A concentração de cloreto de sódio foi selecionada a partir do experimento exposto que proporcionou mais estabilidade ao anticorpo. As formulações do vedolizumabe, sem cloreto de sódio, foram usadas como controle(s) neste experimento. Os detalhes da formulação usada neste experimento são dados na Tabela 3. As amostras foram sujeitas para estudos de estabilidade acelerada a 50°C por duas semanas. Depois do que, as amostras foram analisadas para espécies com baixo peso molecular (LMW) e conteúdo do monômero [os resultados são mostrados na Tabela 4] usando cromatografia de exclusão de tamanho (SEC) e conteúdo em pico principal, variantes ácidas, básicas, usando cromatografia por troca de íons [Tabela 5] e, também, verificadas por inspeção visual [Tabela 7].

Tabela 3: Composições de várias formulações do vedolizumabe sem

aminoácido livre

Nome de Amostra	Composição
Vmab-S	Vedolizumabe 60 mg/mL, tampão de fosfato 20 mM, 0,6 mg/mL de polisorbato 80, sacarose 60 mg/mL
Vmab-SA1	Vedolizumabe 60 mg/mL, tampão de fosfato 20 mM, 0,6 mg/mL de polisorbato 80, sacarose 60 mg/mL, 5,3 mg/mL de arginina
Vmab-SA2	Vedolizumabe 60 mg/mL, tampão de fosfato 20 mM, 0,6 mg/mL de polisorbato 80, sacarose 60 mg/mL, 10,6 mg/mL de arginina
Vmab-3	Vedolizumabe 60 mg/mL, tampão de fosfato 20 mM, cloreto de sódio 50 mM, 0,6 mg/mL de polisorbato 80, sacarose 60 mg/mL

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

Nome de Amostra	% de LMW a 50°C			% de monômero a 50°C		
	0 W	1 W	2W	0 W	1 W	2W
Vmab-S	0,0	0,6	1,0	99,3	97,8	97,2
Vmab-SA1	0,7	1,9	1,9	99,2	97,5	97,2
Vmab-SA2	0,7	1,2	1,8	99,3	98,3	97,3
Vmab-3	0,0	0,7	1,2	99,2	97,8	97,1

W - indica semanas

Tabela 5: Dados de IEX da formulação do vedolizumabe (60 mg/mL) preparada como o exemplo 2

Nome de Amostra	Conteúdo ácido a 50°C		Conteúdo em pico principal a 50°C		Variantes básicas a 50°C	
	0 W	2 W	0 W	2 W	0W	2W
Vmab-S	15,8	43,3	75,0	39,1	9,2	17,1
Vmab-SA1	15,9	40,7	74,7	36,2	9,4	22,4
Vmab-SA2	18,1	46,2	75,0	38,9	6,8	14,0
Vmab-3	19,7	45,8	72,0	39,2	8,4	14,6

W - indica semanas

Tabela 6: Percentual do conteúdo em pico principal das formulações do vedolizumabe preparadas como o exemplo 2.

Nome de Amostra	% do conteúdo em pico principal a 50°C		% do conteúdo em pico principal retido no final de 2W
	0W	2W	
Vmab-S	75,0	39,1	52,1
Vmab-SA1	74,7	36,2	48,4
Vmab-SA2	75,0	38,9	51,9
Vmab-3	72,0	39,2	54,4

W - indica semanas

Tabela 7: Dados de inspeção visual da formulação do vedolizumabe (60 mg/mL) preparada como o exemplo 2

Nome de Amostra	Inspeção Visual a 50°C		
	0 W	1 W	2 W
Vmab-S	Ligeiramente Opalescente	Ligeiramente Opalescente	Ligeiramente Opalescente
Vmab-SA1	Ligeiramente Opalescente	Opalescente	Opalescente
Vmab-SA2	Ligeiramente Opalescente	Ligeiramente Opalescente	Ligeiramente Opalescente
Vmab-3	Clara	Opalescente	Opalescente

W - indica semanas

[0050] As formulações do vedolizumabe líquidas preparadas a partir do exemplo 1 e do exemplo 2 são adequadas para liofilização e sujeitas para o processo de liofilização usando as técnicas conhecidas na tecnologia e verificadas em relação à estabilidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica estável de um anticorpo $\alpha 4\beta 7$ que compreende 60 mg/ml do anticorpo, tampão, sal e tensoativo, caracterizada pelo fato de que a formulação é desprovida de aminoácido livre.

2. Formulação de anticorpo de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o sal presente na formulação do anticorpo controla a taxa de fragmentação da molécula de anticorpo na formulação e, também, controla a taxa de conversão do conteúdo em pico principal em relação às variantes básicas em uma concentração de 10 mM a menos do que cerca de 100 mM.

3. Formulação de anticorpo $\alpha 4\beta 7$ estável que compreende 60 mg/ml do anticorpo, caracterizada pelo fato de que compreende tampão, sal, tensoativo e açúcar, e em que a formulação é desprovida de aminoácido livre.

4. Formulação de anticorpo $\alpha 4\beta 7$ de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que fica estável e mantém pelo menos 97% do conteúdo monomérico do anticorpo e controla as espécies com baixo peso molecular em menos do que 1,5% na formulação, quando armazenada a 50°C por duas semanas.

5. Formulação de anticorpo $\alpha 4\beta 7$ de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que contém menos do que 15% de variantes básicas quando armazenada a 50°C por duas semanas.

6. Formulação de acordo com a reivindicação 1 ou 3, caracterizada pelo fato de que o pH é cerca de 6,0 a 7,0.

7. Formulação de acordo com a reivindicação 1 ou 3, caracterizada pelo fato de que é uma formulação líquida ou liofilizada.

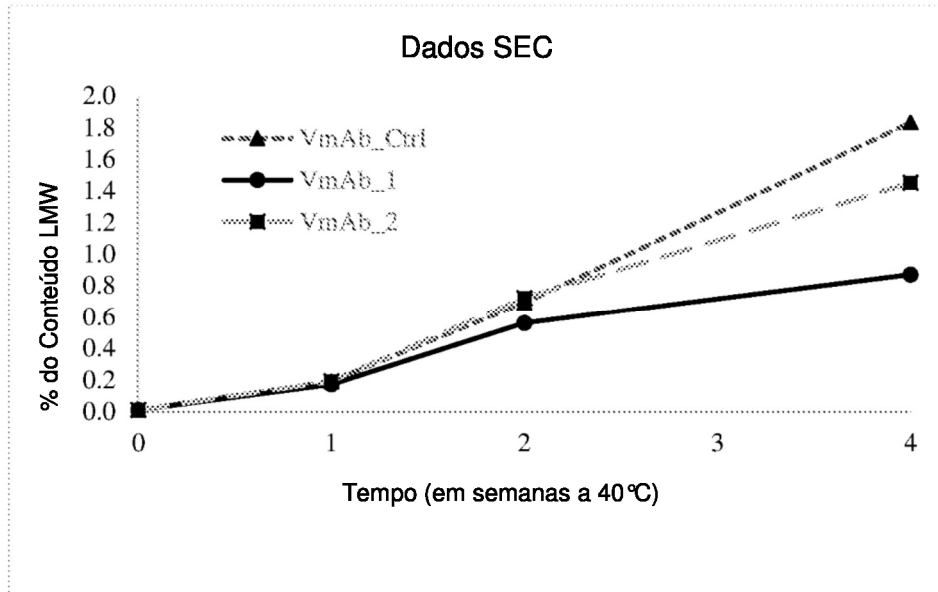


Figura 1 (a)

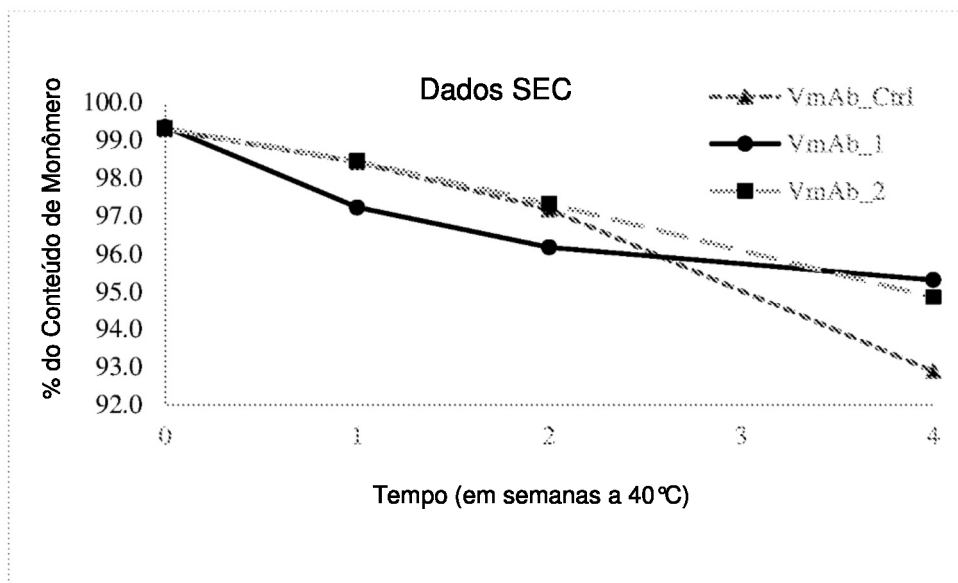


Figura 1 (b)

RESUMO

FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL DE UM ANTICORPO ALFA4BETA7, E, FORMULAÇÃO DE ANTICORPO ALFA4BETA7 ESTÁVEL

A presente invenção descreve uma formulação farmacêutica estável de um anticorpo, em que a formulação contém tampão, tensoativo e sal, e em que a formulação é desprovida de aminoácido livres. As formulações de anticorpo descritas são formulações líquidas que também são adequadas para liofilização.