

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 806 946**

51 Int. Cl.:

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2013** **PCT/IB2013/059612**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.05.2014** **WO14064637**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2013** **E 13795585 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020** **EP 2919801**

54 Título: **Composición farmacéutica estable de la proteína de fusión TNFR:Fc etanercept**

30 Prioridad:

26.10.2012 IN 1235KO2012

26.10.2012 IN 1236KO2012

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.02.2021

73 Titular/es:

LUPIN ATLANTIS HOLDINGS, SA (100.0%)

Mühlentalstrasse 2

8200 Schaffhausen, CH

72 Inventor/es:

APTE-DESHPANDE, ANJALI, DEEPAK;

DEOKAR, VAIBHAV, DYANESHWAR y

MODY, RUSTOM, SORAB

74 Agente/Representante:

ILLESCAS TABOADA, Manuel

ES 2 806 946 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica estable de la proteína de fusión TNFR:Fc etanercept

5 Campo de la invención

La invención proporciona composiciones farmacéuticas estables que comprenden la proteína de fusión Fc del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR:Fc). Una proteína de fusión Fc del receptor del factor de necrosis tumoral de este tipo es etanercept. La invención también proporciona métodos de fabricación de la composición, un

Antecedentes de la invención

El factor de necrosis tumoral (TNF) alfa es una citocina que fomenta la inflamación y sus signos asociados al unirse a su receptor. Se produce por macrófagos y muchas otras células inmunitarias. Está implicado en la patogénesis de muchos trastornos inflamatorios, como la artritis reumatoide, artritis psoriásica, LES, enfermedad de Crohn, etc. Hohmann *et al* (Hohmann *et al.* 1989 J Biol Chem. 25, 14927-34) identificaron 2 receptores distintos de TNF-alfa que están presentes en diferentes tipos de células, concretamente, células mielógenas y células epiteliales. Al usar anticuerpos monoclonales, Brockhaus *et al* (Brockhaus *et al.* 1990 Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 87(8), 3127-31) demostraron que tanto TNF-alfa como TNF-beta se unen a ambos receptores con alta afinidad.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) es un regulador central de la inflamación, y los antagonistas de TNF-alfa pueden ser eficaces en el tratamiento de trastornos inflamatorios en los que TNF-alfa desempeña un papel patogénico importante. La inhibición de TNF ha demostrado ser una terapia eficaz para pacientes con artritis reumatoide y otras formas de enfermedad inflamatoria, incluyendo psoriasis, artritis psoriásica y espondiloartritis anquilosante, enfermedad inflamatoria del intestino. Un antagonista de TNF-alfa de este tipo es etanercept.

El etanercept es una proteína de fusión dimérica producida mediante tecnología de ADN recombinante, en la que el gen de la porción soluble de unión a ligando del receptor 2 de TNF se fusiona con un gen del componente Fc de la IgG1 humana para dar lugar a la proteína de fusión deseada (documento US 7648702). El etanercept se expresa en células CHO. El componente Fc de etanercept carece de dominio CH1 pero tiene los dominios CH2, CH3 y la región bisagra. La proteína de fusión tiene un peso molecular aproximado de 150 kD y consiste en 934 aminoácidos. El etanercept interfiere con TNF y actúa como inhibidor de TNF, por lo que puede usarse como producto biofarmacéutico para tratar enfermedades autoinmunes. Previene la destrucción progresiva de las articulaciones en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica.

Debido a su estructura única, el etanercept se une 50-100 veces de manera más eficaz a TNF-alfa que su receptor endógeno (Goffe *et al.* 2003, J Am Acad Dermatol. 49, S105-111, Strober 2005 Semin Cutan Med Surg. 24; 28-36). De manera adicional, debido a su naturaleza dimérica, puede unirse a 2 moléculas de TNF-alfa en comparación con una unida por su receptor endógeno. La conjugación de esta molécula a la región Fc de IgG aumenta la semivida en comparación con la forma soluble endógena. Comercialmente, el etanercept está disponible tanto en forma liofilizada como en forma líquida.

La característica más importante de una composición es ayudar a la proteína a mantener su conformación estructural o su actividad. La estabilidad de la proteína en una composición puede estar relacionada con su almacenamiento a largo plazo. Se entiende que el polipéptido activo de la composición farmacéutica no pierde sustancialmente su actividad en comparación con la composición al principio del almacenamiento.

Todos los polipéptidos tienen un punto isoelectrico (pI), que se define generalmente como el pH al que un polipéptido no presenta carga neta. En la técnica se sabe que la solubilidad de la proteína es normalmente más baja cuando el pH de la disolución es igual al punto isoelectrico (pI) de la proteína.

La Tf del dominio Fab de una proteína es un buen indicador de la estabilidad térmica de una proteína y puede proporcionar adicionalmente una indicación de la vida útil de almacenamiento. Los valores de Tf de proteínas, determinados mediante calorimetría diferencial de barrido, dan una idea de los cambios inducidos por calor en la conformación de la proteína, los mecanismos de despliegue de la proteína y la estabilización en disolución. Una menor Tf indica menos estabilidad de una proteína en una disolución dada, mientras una mayor Tf indica una mejor estabilidad de la proteína. La Tf de la proteína variará en función de la composición de la formulación que, a su vez, refleja su estabilidad en la formulación respectiva.

Durante el almacenamiento a largo plazo, las composiciones tanto acuosas como liofilizadas de proteínas pueden perder proteína activa debido a la agregación o degradación. La agregación de la proteína puede conducir a la inmunogenicidad y no es deseable. Dado que la concentración de etanercept usada en la composición es alta, existe la posibilidad de agregación de la proteína durante el almacenamiento a largo plazo. Para mejorar la estabilidad de la proteína, o bien puede variarse la concentración de los excipientes existentes o bien pueden añadirse nuevos excipientes para modificar la composición.

Las patentes estadounidenses n.ºs US 5.215.743; US 7.648.702; la solicitud estadounidense US 20070053906 y el documento WO 2011141926 dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden una composición acuosa de proteína de unión a TNF, que comprende una proteína de unión a TNF, un tampón y un agente de isotonicidad.

5 Sumario de la invención

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica estable que comprende etanercept, tampón fosfato-citrato y glicina como agente antiagregante.

10 En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica estable que comprende etanercept, tampón fosfato-citrato, glicina como agente antiagregante, un agente modificador de la tonicidad y un agente estabilizante. La composición farmacéutica puede usarse para tratar enfermedades, tales como artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondiloartritis anquilosante o psoriasis en placas.

15 En otra realización, la invención se refiere a un kit o recipiente que contiene la composición farmacéutica de la invención.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención expuestos a continuación son sólo ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención. Otras características, objetos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones.

20 Descripción detallada de la invención

25 La invención proporciona una composición farmacéutica estable que comprende moléculas de TNFR fusionadas con una porción Fc de una inmunoglobulina humana (proteína de fusión TNFR:Fc). Más particularmente, la invención se refiere a la composición farmacéutica estable de etanercept en tampón fosfato-citrato, que muestra un menor potencial de degradación. En una realización de la invención, la proteína de fusión TNFR:Fc es etanercept.

30 En la patente US 7648702 y la solicitud WO2011141926 se ha notificado que las composiciones farmacéuticas de etanercept que usan L-glicina como agente antiagregante en tampón fosfato no son estables en comparación con las composiciones de etanercept con otro aminoácido, tal como arginina, prolina, lisina, ácido aspártico, como agente antiagregante en tampón fosfato. La solicitud WO2011141926 da a conocer que la composición que comprende etanercept en tampón fosfato y L-glicina como agente antiagregante mostró agregación, así como productos de fragmentación.

35 Mientras se estudiaban las composiciones de etanercept en diferentes tampones y usando diferentes agentes antiagregantes, se observó que la composición de etanercept que comprende tampón fosfato-citrato con L-glicina como agente antiagregante mostró una estabilidad mejorada en comparación con la composición de etanercept que comprende tampón fosfato con L-glicina como agente antiagregante a 5°C y 40°C.

40 Tal como se ilustra en la sección de ejemplos, se evaluó la estabilidad de la composición de etanercept que consiste esencialmente en tampón fosfato-citrato en combinación con L-glicina como agente antiagregante durante un estudio de estabilidad de 6 meses a 5°C así como un estudio de 2 semanas a 40°C (estudios de estabilidad en condiciones extremas). Se determinó que las composiciones que comprendían el sistema de tampón fosfato-citrato eran superiores en comparación con la composición que comprendía el sistema de tampón fosfato con respecto al % de productos de agregación y al % de productos de degradación, tal como se determina mediante SEC.

45 La composición farmacéutica estable usada en el presente documento significa que el etanercept presenta las siguientes características:

50 i. La composición farmacéutica estable de etanercept en tampón fosfato-citrato presenta estabilidad mejorada en comparación con la composición de etanercept que comprende tampón fosfato, arginina y cloruro de sodio. El % de agregados es menor en la composición de etanercept que comprende L-glicina como agente antiagregante en tampón fosfato-citrato, tal como se determina después de 2 semanas de almacenamiento a 40°C mediante SEC.

55 ii. La composición farmacéutica estable de etanercept en tampón fosfato-citrato presenta menos del 5% de impurezas de alto y bajo peso molecular, similar a la composición innovadora de etanercept que comprende tampón fosfato, arginina y cloruro de sodio, después de 2 semanas de almacenamiento a 40°C mediante SEC.

60 iii. La composición farmacéutica estable de etanercept en tampón fosfato-citrato y glicina presenta aproximadamente el 8% de impurezas de alto y bajo peso molecular, mientras que la composición de etanercept que comprende tampón fosfato y glicina como agente antiagregante mostró ~ el 15% de impurezas, después de 2 semanas de almacenamiento a 40°C mediante SEC.

65 El 20%, o más preferiblemente el 15%, o incluso más preferiblemente el 10%, y lo más preferiblemente el 5% de su actividad en relación con la actividad de la composición al inicio del almacenamiento. La composición farmacéutica

de la invención es adecuada para almacenamiento a largo plazo. Tal como se usa en el presente documento, "el almacenamiento a largo plazo" significa que el almacenamiento de la composición farmacéutica es estable durante más de un mes, preferiblemente más de 6 meses o 12 meses, más preferiblemente más de 24 meses.

5 El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) es un miembro de un grupo de citocinas que estimulan la reacción de fase aguda y, por tanto, es una citocina implicada en la inflamación sistémica. El TNF-alfa puede inducir la inflamación, inducir la muerte celular apoptótica e inhibir la tumorigénesis y la replicación viral. La desregulación de la producción de TNF-alfa se ha implicado en una variedad de enfermedades humanas, como enfermedad autoinmunitaria, espondiloartritis anquilosante, artritis reumatoide juvenil, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Wegener (granulomatosis), enfermedad de Crohn o enfermedad inflamatoria del
10 intestino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hepatitis C, endometriosis, asma, caquexia, dermatitis atópica, Alzheimer, así como cáncer.

15 La dosificación de etanercept dependerá de la enfermedad, la gravedad del estado, la anamnesis del paciente y la respuesta a la terapia (anterior), y se ajustará y monitorizará por un médico. El modo de administración de la composición farmacéutica puede ser parenteral, tal como subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, intracerebroespinal, intraarticular, intrasinovial y/o intratecal, o bien mediante inyección en bolo o bien mediante infusión continua.

20 En una realización, el etanercept puede administrarse en un sujeto adulto o juvenil, en la que la cantidad puede oscilar entre aproximadamente 1 - 80 mg. La dosis puede administrarse una vez a la semana, dos veces a la semana. Además, las dosis pueden administrarse semanalmente, quincenalmente o separadas por varias semanas, por ejemplo, tres semanas. La dosis terapéutica y la duración pueden variar según la respuesta del paciente y los requisitos del paciente.

25 En otra realización, un régimen adecuado para pacientes juveniles y pediátricos puede implicar una dosis de 0,4 mg/kg a 5 mg/kg de etanercept, administrada una o más veces por semana.

30 En el caso de artritis reumatoide en adultos, pueden administrarse 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana de etanercept.

En el caso de artritis psoriásica, pueden administrarse 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana de etanercept.

35 En el caso de espondiloartritis anquilosante, pueden administrarse 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana de etanercept.

40 En el caso de psoriasis en placas en adultos, la dosis recomendada de etanercept es de 25 mg administrada dos veces a la semana o 50 mg administrada una vez a la semana. En el caso de psoriasis en placas pediátrica, la dosis recomendada de etanercept es de 0,8 mg/kg a la semana con una dosis máxima de 50 mg por semana.

45 En el caso de artritis idiopática juvenil poliarticular, la dosis recomendada de etanercept es de 0,8 mg/kg a la semana con una dosis máxima de 50 mg por semana. En el caso de insuficiencia renal y hepática, no se requiere el ajuste de la dosis.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un kit que comprende una composición según el primer aspecto e instrucciones para el uso de la presente composición.

50 En una realización preferida, la composición está contenida en una jeringa precargada. En otra realización preferida, la composición está contenida en un vial precargado. El kit puede comprender una o más formas de dosificación unitaria que contienen la composición farmacéutica de la invención.

55 Puede usarse cualquier jeringa o vial o cartucho adecuado. El kit también puede comprender la composición farmacéutica según la invención en otro recipiente secundario, tal como en un autoinyector. La jeringa precargada puede contener la composición en forma acuosa. La jeringa descrita puede suministrarse además con un autoinyector, que a menudo es un artículo desechable para un solo uso únicamente, y puede tener, por ejemplo, un volumen de entre 0,1 y 1 ml. Sin embargo, la jeringa o el autoinyector también pueden ser para múltiples usos o múltiples dosificaciones. El vial descrito puede contener la composición en estado liofilizado o acuoso, y puede servir como dispositivo de un solo uso o de múltiples usos. El vial puede tener, por ejemplo, un volumen de entre 1 y 10 ml.
60 La composición farmacéutica es estéril y estable durante un largo periodo de tiempo a 2-8°C. Además, es estable hasta 6 meses cuando se almacena a 25°C. La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende esencialmente etanercept, tampón fosfato-citrato y L-glicina como agente antiagregante, un modificador de la tonicidad, un estabilizante y opcionalmente otros excipientes en combinación adecuada de los mismos.

65 La invención se refiere además a una composición farmacéutica estable, en la que la composición es líquida o está liofilizada. La invención se refiere además a una composición farmacéutica estable en una jeringa, un vial, un

cartucho o un inyector portátil precargado.

En una realización de la invención, se usa el principio activo farmacéutico etanercept, que se obtiene a partir de tecnología de ADN recombinante usando células CHO. La concentración de etanercept en la composición es de 10 mg/ml a 100 mg/ml. En una realización preferida de la invención, la concentración de etanercept en la composición es de 10 mg/ml a 60 mg/ml. En la realización más preferida de la invención, la concentración de etanercept en la composición es de 20 mg/ml a 60 mg/ml.

Según la invención, el tampón es tampón fosfato-citrato. En una realización de la invención, la concentración del tampón en la composición es de 10 mM a 100 mM. En una realización preferida de la invención, la concentración del tampón en la composición es de 10 mM a 50 mM. En otra realización preferida de la invención, la concentración del tampón en la composición es de 20 mM a 40 mM.

En otra realización de la invención, el pH de la composición es de 5 a 8.

En una realización de la invención, cuando el agente antiagregante es L-glicina, entonces la concentración de L-glicina en la composición es de 10 mM a 300 mM.

En otra realización de la invención, la composición farmacéutica estable comprende además un agente de tonicidad parenteralmente aceptable. El agente de tonicidad se selecciona del grupo de sales, tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, o sacáridos, tales como manitol, sacarosa, glucosa, o aminoácidos, tales como arginina, cisteína, histidina, y similares. El agente de tonicidad preferido es cloruro de sodio. El intervalo de concentración varía entre 0 mM y 150 mM.

En aún otra realización de la invención, la composición farmacéutica estable comprende además un estabilizante. El estabilizante se selecciona del grupo que consiste en sacarosa, trehalosa, lactosa y manitol. El agente estabilizante preferido es sacarosa. La concentración del agente estabilizante en la composición varía entre el 0,5% en peso y el 10% en peso. En la realización más preferida de la invención, la concentración del estabilizante en la composición es del 0,5% en peso al 1,5% en peso.

En aún otra realización de la invención, la composición farmacéutica estable puede comprender opcionalmente un agente quelante. El agente quelante se selecciona del grupo que consiste en EDTA, DTPA, HEDTA, NTA y TSP. El agente quelante preferido es EDTA. En una realización más preferida de la invención, la concentración de EDTA es de 0 mM a 10 mM.

En otra realización de la invención, la composición farmacéutica estable de la invención comprende etanercept estable, tampón fosfato-citrato; L-glicina como agente antiagregante; sacarosa como agente estabilizante y con una larga vida útil de almacenamiento a una temperatura de 5°C.

En otra realización de la invención, la composición farmacéutica estable de la invención comprende etanercept estable, tampón fosfato-citrato; L-glicina como agente antiagregante; sacarosa como agente estabilizante y con una larga vida útil de almacenamiento a 5°C.

En otra realización de la invención, la composición farmacéutica estable de la invención comprende etanercept estable, tampón fosfato-citrato; L-glicina como agente antiagregante; sacarosa como agente estabilizante y con una vida útil de almacenamiento de 2 semanas a 40°C.

En otra realización de la invención, la composición farmacéutica estable de la invención comprende etanercept estable, tampón fosfato-citrato; L-glicina como agente antiagregante; sacarosa como agente estabilizante que proporciona una mejor estabilidad a la composición farmacéutica para mantener su actividad durante un periodo de tiempo más largo, proporcionando una vida útil de almacenamiento más larga.

Según una realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica comprende de 10 mg/ml a 100 mg/ml de etanercept, de aproximadamente 10 mM a 100 mM de tampón fosfato-citrato, de aproximadamente 10 mM a 300 mM de L-glicina, de aproximadamente 0 mM a 150 mM de cloruro de sodio y de aproximadamente el 0,5% en peso al 10% en peso de sacarosa, que tiene un intervalo de pH de 5 a 7.

La invención se entenderá de manera más completa por referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, los ejemplos no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención.

Sección experimental

El principio activo etanercept, que se usó para los ejemplos descritos, se deriva de tecnología de ADN recombinante en células CHO. Las células CHO se cultivaron en un procedimiento discontinuo. El etanercept se purificó de la recogida libre de células mediante procedimientos de purificación y filtración convencionales incluyendo cromatografía de afinidad y etapas adicionales de cromatografía y filtración. El etanercept se derivó de diferentes

lotes de producción que se usaron en los ejemplos, es decir, el ejemplo 2 y el ejemplo 5.

Procedimiento general para la preparación de la composición farmacéutica estable de etanercept

- 5 El procedimiento para preparar las composiciones de principio activo etanercept comprende 2 etapas, concretamente, la preparación de producto a granel formulado y producto terminado de carga. El producto a granel formulado se prepara diluyendo el principio activo con el tampón de la formulación para lograr la concentración deseada de medicamento. El tampón de la formulación se prepara añadiendo la cantidad requerida de citrato de trisodio dihidratado y dihidrogenofosfato de sodio dihidratado a API (agua para inyección) seguido por mezclado.
- 10 Además, se añaden cantidades requeridas de otros excipientes a la disolución anterior y se ajusta el volumen deseado con API después del ajuste del pH. Luego se filtra de manera aséptica el tampón de la formulación usando un filtro de PVDF de calidad para esterilización de 0,22 μ .

- 15 Según el cálculo del lote, la cantidad requerida de etanercept (en la propia formulación) se diluye de manera aséptica. Las composiciones se analizaron mediante cromatografía de exclusión molecular - cromatografía de líquidos de alto rendimiento (SE-HPLC) en diferentes tramas de tiempo de almacenamiento a 5°C, 25°C y 40°C. La SE-HPLC separa las proteínas y sus impurezas relacionadas en función de su tamaño. Por tanto, es útil para detectar la agregación y fragmentación de etanercept.

- 20 Los ejemplos a continuación son ilustrativos de la invención y no pretenden ser limitativos.

Ejemplo 1

- 25 El procedimiento para preparar las composiciones de principio activo etanercept comprendía 2 etapas, concretamente, la preparación de producto a granel formulado y producto terminado de carga. El producto a granel formulado se prepara diluyendo el principio activo con el tampón de la formulación para lograr la concentración deseada de producto terminado. El tampón de la formulación se prepara añadiendo la cantidad requerida (tal como se menciona en la tabla 1) de citrato de trisodio dihidratado y dihidrogenofosfato de sodio dihidratado a API seguido por mezclado. Además, se añaden cantidades requeridas de glicina como agente antiagregante y otros excipientes a la disolución anterior y se ajusta el volumen deseado con API después del ajuste del pH. Luego se filtra de manera aséptica el tampón de la formulación usando un filtro de PVDF de calidad para esterilización de 0,22 μ . Según el cálculo del lote, la cantidad requerida del principio activo etanercept (en la propia formulación) se diluye de manera aséptica con el tampón de la formulación filtrado para lograr la concentración deseada de 50 $\pm$ 5 mg/ml de producto a granel etanercept. El producto a granel formulado se filtra a través de un filtro de PVDF de calidad para esterilización de 0,22 μ y se dispensa de manera aséptica en jeringas precargadas (PFS). Luego se cargan las PFS en estabilidad a diversas temperaturas. La tabla 1 describe la composición obtenida usando L-glicina como agente antiagregante a una concentración de 75 mM.

Tabla 1: La composición del ejemplo 1

Excipientes	Concentración	Concentración molar
Etanercept	50 mg/ml	50 mg/ml
NaH ₂ PO ₄ dihidratado	2,6 mg/ml	16,6 mM
Citrato de trisodio dihidratado	4,5 mg/ml	15,3 mM
Sacarosa	10 mg/ml	1%
NaCl	3,8 mg/ml	65 mM
L-glicina	5,6 mg/ml	75 mM

Ejemplo 2:

- 45 Se estudiaron las composiciones de etanercept en diferentes tampones y usando diferentes agentes antiagregantes. Se analizó la estabilidad a corto plazo de la composición de etanercept que comprendía tampón fosfato-citrato con L-glicina como agente antiagregante a 5°C durante 6 meses y 40°C durante 2 semanas, junto con la composición de etanercept que comprendía tampón fosfato con L-glicina como agente antiagregante en la que se mantuvieron constantes otros excipientes usando SE-HPLC, y los resultados se proporcionan en la tabla 2. La tabla 2 ilustra los estudios de estabilidad de diferentes composiciones de etanercept.

Tabla 2: Estudios de estabilidad a 5°C y 40°C

	Etanercept en tampón fosfato-citrato con L-glicina	Etanercept en tampón fosfato con L-glicina
% de pureza en el día 1 a 5°C	92,7	91,2
% de pureza después de 6 meses a 5°C	85,6	68,2
% de pureza en el día 1 a 40°C	90,9	89,3
% de pureza después de 2 semanas a 40°C	82,8	74,9

Tal como ilustra la tabla 2, la composición de etanercept que comprendía tampón fosfato-citrato con L-glicina como agente antiagregante mostró una estabilidad mejorada en comparación con la composición de etanercept que comprendía tampón fosfato con L-glicina como agente antiagregante, a 5°C y 40°C.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica estable que comprende etanercept, tampón fosfato-citrato y L-glicina como agente antiagregante.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que el pH de la composición está en el intervalo de 5 a 7.
3. Composición farmacéutica estable que comprende etanercept, tampón fosfato-citrato, L-glicina como agente antiagregante, un agente de tonicidad y un agente estabilizante.
4. Composición según la reivindicación 3, en la que el agente de tonicidad se selecciona del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, manitol, sacarosa, glucosa y aminoácidos.
5. Composición según la reivindicación 3, en la que el agente estabilizante se selecciona del grupo que consiste en sacarosa y trehalosa.
6. Composición farmacéutica estable según la reivindicación 3, que comprende etanercept, tampón fosfato-citrato; L-glicina como agente antiagregante; cloruro de sodio como agente de tonicidad y sacarosa como agente estabilizante.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición es estéril y está preparada para administración parenteral.
8. Composición según la reivindicación 7, en la que la composición es líquida.
9. Composición según la reivindicación 7, en la que la composición está liofilizada.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, que comprende de 10 mg/ml a 100 mg/ml de etanercept, de aproximadamente 10 mM a 100 mM de tampón fosfato-citrato, de aproximadamente 10 mM a 300 mM de L-glicina, de aproximadamente 0 mM a 150 mM de cloruro de sodio y de aproximadamente el 0,5% en peso al 10% en peso de sacarosa.
11. Kit que comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores e instrucciones para el uso de dicha composición.
12. Kit según la reivindicación 11, en el que la composición es líquida o un polvo liofilizado.
13. Kit según la reivindicación 11, en el que la composición se almacena en una jeringa, un vial o un cartucho estéril precargado.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La lista de referencias citadas por el solicitante es, únicamente, para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido gran cuidado al compilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- US 7648702 B [0004] [0010] [0016]
- US 5215743 A [0010]
- US 20070053906 A [0010]
- WO 2011141926 A [0010] [0016]

Literatura no patente citada en la descripción

- HOHMANN et al. *J Biol Chem.*, 1989, vol. 25, 14927-34 [0002]
- BROCKHAUS et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 1990, vol. 87 (8), 3127-31 [0002]
- GOFFE. *J Am Acad Dermatol*, 2003, vol. 49, 105-111 [0005]
- STROBER. *Semin Cutan Med Surg.*, 2005, vol. 24, 28-36 [0005]