

Reivindicaciones

1. Una composición óptima, liofilizada y estable al almacenamiento que comprende pegaspargasa, un crioprotector, un agente de carga, un amortiguador, opcionalmente con excipientes farmacéuticamente aceptables.
2. La composición según la reivindicación 1, en la que la pegaspargasa es una asparaginasa pegilada que comprende un grupo óxido de polialquileno unido covalentemente por un enlazador a la asparaginasa; en el que el poli (óxido de alquileno) es mono-metoxi-polietilenglicol (mPEG) de peso molecular preferiblemente entre 4 y 6 kDa, más preferiblemente entre 4,5 y 5,5 kDa y lo más preferiblemente entre 4,8 y 5,2 kDa y está unido covalentemente por un conector succinato mediante un enlace amida a uno o más grupos amina primaria de L-asparaginasa mediante conjugación; donde la reacción de conjugación de mPEG y L-asparaginasa da como resultado la unión covalente de 1-12 mPEG por monómero de L-asparaginasa, preferiblemente entre 5-10 mPEG por monómero de L-asparaginasa, más preferiblemente entre 7-10 mPEG por monómero de L-asparaginasa y lo más preferiblemente entre 7-9 mPEG por monómero de L-asparaginasa.
3. La composición según la reivindicación 2, en la que L-asparaginasa proviene de una fuente bacteriana seleccionada del grupo formado por *E. coli* o *Erwinia chrysanthemi* u obtenida a través de *E. coli* modificada genéticamente a través de tecnología recombinante.
4. La composición tal como se reclama en la reivindicación 1, en la que la cantidad de pegaspargasa en la composición es del 2 al 32%; más preferiblemente entre 5 y 20% y preferiblemente entre 6 y 14% de la composición.
5. La composición según la reivindicación 1, en la que el crioprotector se selecciona del grupo que comprende: azúcar, poliol, polímero y aminoácido, preferiblemente un azúcar; y el azúcar es sacarosa; en donde, el crioprotector está presente en un rango de 9 a 91%;

preferiblemente de 20 a 60%, más preferiblemente de 32 a 41% de la composición.

6. La composición según la reivindicación 1, en la que el agente de carga se selecciona del grupo que comprende: azúcar, poliol, polímero y aminoácido, preferiblemente un aminoácido; y el aminoácido seleccionado del grupo que comprende glicina, histidina, arginina; preferiblemente, el aminoácido es glicina; en el que el agente de carga está presente en el intervalo del 1 al 78%; más preferiblemente del 20 al 60% y más preferiblemente entre 38 y 50% de la composición.
7. La composición según la reivindicación 1, en la que el amortiguador se selecciona del grupo que comprende: regulador de fosfato, tampón de fosfato de sodio (dihidrogenofosfato de sodio - hidrogenofosfato de disodio), amortiguador de fosfato de potasio (dihidrogenofosfato de potasio - hidrogenofosfato de dipotasio), TRIS, buffer de citrato; preferiblemente, tampón fosfato; en donde, el tampón está en el rango de 3 a 33%; más preferiblemente de 3 a 15% y más preferiblemente entre 4 y 6% de la composición.
8. La composición según la reivindicación 1, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable es una sal.
9. La composición según la reivindicación 8, en la que la sal se selecciona del grupo que comprende: cloruro de sodio, cloruro de potasio, preferiblemente cloruro de sodio; en el que la cantidad de sal en la composición está en el intervalo del 0 al 40%, preferiblemente del 0 al 10%, más preferiblemente del 0 al 0,5% de la composición.
10. La composición según la reivindicación 1, en la que, el pH del producto antes de la liofilización y después de la reconstitución del producto liofilizado es de 6 a 8; la osmolalidad está preferiblemente en el rango de 250 a 600 mOsm/kg, más preferiblemente de 250 a 500 mOsm/kg y más preferiblemente de 250 a 450 mOsm/kg.
11. Un proceso de preparación de la composición como se reclama en la reivindicación 1, que consiste en:

- a. congelación
- b. opcionalmente recocado;
- c. secado primario y
- d. secado secundario.

12. Un proceso para la preparación de la composición según la reivindicación 11, en el que el tiempo total del proceso de liofilización es preferiblemente de 2880 min (48 h) a 5790 min (96,5 h), más preferiblemente de 3120 min (52 h) a 4980 min (83 h), lo más preferiblemente de 3120 min (52 h) a 4200 min (70 h); la variación de temperatura es de -60 °C a 30 °C, más preferiblemente de -50 °C a 30 °C, más preferiblemente de -40 °C a 25 °C y la variación de presión es preferiblemente de 0,037 Torr a 760 Torr.
13. Un proceso según la reivindicación 11, en el que la congelación se realiza a la temperatura más baja de la etapa de congelación de -10 °C a -60 °C, más preferiblemente de -20 °C a -50 °C, lo más preferiblemente de -35 °C a -45 °C; el tiempo total es preferiblemente de 150 min a 500 min, más preferiblemente de 200 min a 400 min, lo más preferiblemente de 240 min a 350 min; la temperatura de congelación más baja está preferiblemente de 20 min a 180 min, más preferiblemente de 30 min a 120 min, lo más preferiblemente de 45 min a 90 min; El tiempo de residencia a la temperatura de congelación más baja es preferiblemente de 120 min a 480 min, más preferiblemente de 250 min a 360 min, lo más preferiblemente de 200 min a 300 min.
14. Un proceso según la reivindicación 11, en el que el secado primario es de 10°C a -50°C, más preferiblemente de 0°C a -45°C, lo más preferiblemente de -30°C a -40°C; el tiempo total es preferiblemente de 35 a 80 h, más preferiblemente de 40 a 75 h, lo más preferiblemente de 50 a 60 h; el tiempo requerido para alcanzar la temperatura inicial es preferiblemente de 100 min a 1000 min, más preferiblemente de 250 min a 500 min, lo más preferiblemente de 300 min a 400 min; la presión al principio es preferiblemente de 50 mTorr a 200 mTorr; la temperatura máxima al final de la etapa de secado primario es preferiblemente de 5 °C

a 25 ° C, más preferiblemente de 8 ° C a 22 ° C, lo más preferiblemente de 10 ° C a 20 ° C; el tiempo de residencia a la temperatura máxima de la etapa de secado primario del proceso de liofilización en la presente invención es preferiblemente de 5 a 72 h, más preferiblemente de 8 a 24 h, lo más preferiblemente de 10 a 14 h; La presión al final de la etapa de secado primario del proceso de liofilización en la presente invención es preferiblemente de 37 mTorr a 112 mTorr, más preferiblemente de 50 mTorr a 90 mTorr, lo más preferiblemente de 60 mTorr a 80 mTorr.

15. Un proceso según la reivindicación 11, en el que la etapa de secado secundario es a una temperatura de 10°C a 37°C, más preferiblemente de 15°C a 35°C, lo más preferiblemente de 20°C a 30°C; el tiempo total es preferiblemente de 3 a 24 h, más preferiblemente de 4 a 16 h, lo más preferiblemente de 4 a 7 h; el tiempo de residencia de la etapa de secado secundario de la liofilización es preferiblemente de 3 a 24 h, más preferiblemente de 4 a 16 h, lo más preferiblemente de 4 a 7 h; y la presión es preferiblemente de 37 mTorr a 50 mTorr.
16. Una composición liofilizada obtenida del proceso según la reivindicación 11.
17. La composición según la reivindicación 1 o 16, en la que el volumen de reconstitución por vial, después de la liofilización es de 1 a 5,5 ml, y antes de la liofilización está preferiblemente en el rango de 4 a 25%, más preferiblemente en el rango de 6 a 20%, más preferiblemente en el rango de 8 a 16% de la composición y la concentración final de pegaspargasa está en el rango de 750 ± 20% UI/ml.