

REINVIDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica estable adecuada para la administración parenteral a un sujeto mamífero, que comprende:

(a) una solución acuosa que comprende un sistema de tampón con un pH de 5,0 a 7,0, en donde el sistema de tampón comprende al menos un agente tampón es histidina o citrato; y

(b) un anticuerpo monoclonal o fragmento del mismo que se une específicamente a MASP-2 humana a una concentración de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, en donde dicho anticuerpo o fragmento del mismo comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2 y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 3;

(c) un agente modificador de la tonicidad en una cantidad suficiente para que la formulación sea hipertónica;

en donde la formulación tiene una viscosidad de entre 2 y 50 centipoise (cP), y en donde la formulación es estable cuando se almacena entre 2 °C y 8 °C durante al menos seis meses.

2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde al menos una o más de las siguientes aplica:

(a) en donde la concentración del anticuerpo en la formulación es de aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 225 mg/mL, o de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, o de aproximadamente 175 mg/mL a aproximadamente 195 mg/mL;

(b) en donde la viscosidad de la formulación es de aproximadamente 2 cP a aproximadamente 40 cP, o de aproximadamente 2 cP a aproximadamente 30 cP, o de aproximadamente 2 cP a aproximadamente 25 cP, o de aproximadamente 2 cP a aproximadamente 20 cP, o de aproximadamente 2 cP a aproximadamente 18 cP;

(c) en donde la viscosidad es menor a aproximadamente 25 cP, o tal como menor a aproximadamente 20 cP, o tal como menor a aproximadamente 18 cP;

(d) en donde la concentración del anticuerpo es de aproximadamente 185 mg/mL;

(e) en donde la formulación es estable cuando se almacena entre 2 °C y 8 °C durante al menos 12 meses;

(f) en donde la fuerza de deslizamiento de inyección de la formulación es de aproximadamente 25 Newton o menos cuando se inyecta a través de una aguja de 27GA 1,25 "a temperatura ambiente; y/o

(g) en donde la fuerza de deslizamiento de inyección de la formulación es de aproximadamente 20 Newton o menos cuando se inyecta a través de una aguja de 25GA 1" a temperatura ambiente.

3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde al menos un agente tampón es citrato, tal como citrato de sodio, en donde el citrato está presente en la solución a una concentración de 10 mM a 50 mM.

4. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el agente modificador de la tonicidad es un aminoácido con una cadena lateral cargada seleccionada del grupo que consiste en:

(a) en donde el aminoácido con una cadena lateral cargada está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 300 mM.

(b) en donde el agente modificador de tonicidad es un aminoácido con una cadena lateral cargada negativamente tal como glutamato;

(c) en donde el agente modificador de tonicidad es L-arginina HCl, y

(d) en donde arginina está presente en la solución a un nivel hipertónico de 200 mM a 300 mM.

5. La formulación farmacéutica de la reivindicación 3, en donde la solución comprende aproximadamente citrato 20 mM y tiene un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5, opcionalmente en donde la solución comprende además arginina a una concentración de aproximadamente 200 mM.

6. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la solución comprende además un surfactante a una concentración de aproximadamente 0,001% (p/v) a aproximadamente 0,1% (p/v), opcionalmnete en donde el surfactante es un surfactante no iónico tal como un polisorbato o un poloxámero, por ejemplo, polisorbato 80.

7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la formulación comprende:

aproximadamente citrato de sodio 20 mM, aproximadamente L-arginina HCl 200 mM, en donde la concentración del anticuerpo en la formulación es de aproximadamente 175 mg/mL a aproximadamente 195 mg/mL, y en donde la viscosidad es menor a aproximadamente 25cP, opcionalmnete en donde la formulación comprende además de 0,001% p/v a 0,05% p/v de polisorbato 80.

8. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la formulación es estéril.

9. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo monoclonal de longitud completa, opcionalmente en donde el anticuerpo es un anticuerpo de IgG4 humano de longitud completa, tal como una IgG4 humana que comprende una mutación en la región bisagra.

10. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde aplica una o más de las siguientes:

- (a) en donde la formulación no incluye sacarosa o sorbitol;
- (b) en donde la formulación no incluye CaCl_2 ;
- (c) en donde la formulación no incluye MgCl_2 ;

(d) en donde la formulación no incluye CaCl_2 y en donde la formulación no incluye MgCl_2 , y/o;

(e) en donde la formulación no incluye un aditivo catiónico divalente.

11. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la formulación se selecciona del grupo que consiste de:

(i) una formulation que comprende:

(a) polisorbato 80 a una concentración de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,08% p/v;

(b) L-arginina HCl en una concentración de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 200 mM;

(c) citrato de sodio a una concentración de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 50 mM; y

(d) aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL del anticuerpo; y

(ii) una formulación que comprende:

(a) polisorbato 80 a una concentración de aproximadamente 0,01 p/v;

(b) L-arginina HCl a una concentración de aproximadamente 200 mM;

(c) citrato de sodio a una concentración de aproximadamente 20 mM;
y

(d) aproximadamente 175 mg/mL a aproximadamente 195 mg/mL del anticuerpo.

12. Una formulación farmacéutica acuosa estable apropiada para la administración parental a un sujeto mamífero, la formulación consiste esencialmente en:

(a) polisorbato 80 a una concentración de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,08% p/v;

- (b) L-arginina HCl a una concentración de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 200 mM;
- (c) citrato de sodio a una concentración de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 50 mM; y
- (d) un anticuerpo monoclonal o fragmento del mismo que se une específicamente a MASP-2 humana en una concentración de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 200mg/mL, en donde dicho anticuerpo o fragmento del mismo comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 2 y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 3;

en donde las formulaciones tienen un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 7,0, una viscosidad de entre 2 y 50 centipoise (cP), y en que la formulación es estable cuando se almacenó entre 2°C y 8°C durante al menos seis meses.

13. Un recipiente sellado que contiene una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 12.

14. Un dispositivo de administración subcutánea que contiene la formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 12 en el mismo.

15. Un kit que comprende un recipiente precargado que comprende la formulación farmacéutica que comprende el anticuerpo MASP-2 de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 12 e instrucciones para el uso de la formulación, en que el recipiente precargado se selecciona del grupo que consta de una jeringa, un inyector tipo pluma, un vial sellado, un autoinyector y un dispositivo de bomba, opcionalmente en donde el kit comprende además al menos un dispositivo de inyección adecuado para administrar la formulación en el vial sellado a un sujeto humano.