

FORMULACIÓN DE ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI-VRS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud provisional de EE. UU. con N.º de serie 62/465 379, presentada el 1 de marzo de 2017, que se incorpora a la presente por
5 referencia.

LISTADO DE SECUENCIAS

Esta solicitud contiene un Listado de Secuencias remitido electrónicamente a través de EFS-Web a la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos en forma de archivo de texto ASCII titulado "490-00050201_ST25.txt" que tiene un tamaño de 12 kilobytes y creado el
10 28 de febrero de 2018. La información contenida en el Listado de Secuencias se incorpora por referencia a la presente.

CAMPO DE LA INVENCION

El campo de la invención se refiere a una formulación de anticuerpo anti-VRS, en particular, a una formulación de anticuerpo monoclonal anti-VRS y a usos de la misma. La
15 invención también se refiere a un anticuerpo monoclonal anti-VRS aislado y a usos del mismo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El virus respiratorio sincitial (VRS) es un virus del resfriado común que pertenece a la familia de los paramixovirus. El VRS es virulento, se transmite fácilmente y es la causa más común de enfermedades del tracto respiratorio inferior en niños menores de 2 años. Hasta el
20 98% de los niños que asisten a la guardería se infecta en una sola estación del VRS. Entre el 0.5% y el 3.2% de los niños con infección por VRS requiere hospitalización. En los Estados Unidos, se comunicaron aproximadamente 90,000 hospitalizaciones y 4,500 muertes al año. Los principales factores de riesgo de hospitalización por VRS son nacimiento prematuro, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca congénita, trastornos inmunitarios y, en
25 niños por lo demás sanos, tener menos de 6 semanas de vida. Existe la necesidad de un tratamiento adicional para la bronquiolitis positiva a VRS aparte del tratamiento de soporte en forma de una nutrición adecuada y oxigenoterapia. Las terapias antivíricas, tales como el tratamiento con Ribavirina, no han demostrado ser eficaces en la infección por VRS. Para la profilaxis contra la infección por el VRS se ha registrado un anticuerpo monoclonal,
30 palivizumab (también denominado Synagis®). Palivizumab es un anticuerpo monoclonal (humanizado) modificado por ingeniería genética contra la proteína de fusión del VRS. Aunque el palivizumab ha sido un profiláctico muy eficaz, sería ventajoso disponer de anticuerpos y de terapias alternativas que proporcionasen una cobertura adicional contra el VRS.

A consecuencia de que el punto isoelectrico (pI) de una serie de anticuerpos anti-VRS
35 se encuentra en el intervalo de pH de formulación farmacéutico preferido para proteínas (pH 5.5 a pH 7.5), estas moléculas presentan problemas de formulación únicos.

La inestabilidad coloidal a un pI de la molécula se debe a la falta de una carga electrostática en la molécula, lo que permite interacciones proteína-proteína más próximas (la denominada "auto-asociación") que da lugar a inestabilidad física. Por este motivo, el pH de una formulación de proteína se selecciona típicamente para que se aleje al menos 1 unidad de pH del pI de la proteína. Esto tiene como objetivo proporcionar estabilidad coloidal y de este modo prevenir la inestabilidad física, tal como agregación, precipitación, opalescencia, separación de fases y/o formación de partículas.

Según la regla de "alejamiento de 1 unidad de pH", los anticuerpos que tienen un pI bajo o neutro, por ejemplo, un pI de pH 5.5 a pH 7.5 debería formularse en una formulación con un pH fuera del intervalo de 5.5 a 7.5. Sin embargo, fuera de este intervalo pueden observarse inestabilidades adicionales. A un pH más ácido, pueden observarse una velocidad de fragmentación aumentada, estabilidad conformacional reducida y un aumento de la agregación. A un pH más básico, existe un potencial de aumento de la oxidación, desamidación y fragmentación e incompatibilidad con recipientes de vidrio.

Las inestabilidades anteriores son particularmente problemáticas en dichas formulaciones de anticuerpo anti-VRS, donde el anticuerpo está presente a una concentración comercialmente deseable, por ejemplo, 50mg/ml y superior.

Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar una formulación mejorada para un anticuerpo anti-VRS que tenga un pI bajo o neutro. En particular, existe la necesidad de proporcionar una formulación estable para un anticuerpo anti-VRS que tenga un pI bajo o neutro, en particular, una formulación de este tipo que tenga una concentración de anticuerpo comercialmente deseable.

BREVE COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una nueva formulación de anticuerpo anti-VRS, en particular, una nueva composición de anticuerpo monoclonal anti-VRS. En particular, la presente formulación proporciona un medio para mejorar la estabilidad coloidal de anticuerpos que tengan un pI bajo o neutro. Por lo tanto, la presente invención proporciona una alternativa a la regla de "1 pH de distancia" para proporcionar estabilidad coloidal. Por lo tanto, la presente invención permite formular anticuerpos que tengan un pI bajo o neutro a menos de 1 unidad de pH de distancia del pI del anticuerpo. Por lo tanto, la presente invención permite formular dichos anticuerpos a un intervalo de pH de 5.5 a 7.5 y a una concentración comercialmente útil, a la vez que se evitan sustancialmente las inestabilidades asociadas con los pH más ácidos o más básicos.

La presente invención proporciona además un nuevo anticuerpo anti-VRS, MEDI8897. Se facilita una formulación farmacéuticamente adecuada mejorada del nuevo anticuerpo anti-

VRS, MEDI8897, formulando el anticuerpo de acuerdo con la enseñanza de la presente invención.

La invención se refiere concretamente a anticuerpos anti-VRS que tienen un pl bajo o neutro, en particular, el anticuerpo MEDI8897. MEDI8897 es un anticuerpo monoclonal IgG1κ-YTE humano dirigido contra la proteína F de VRS.

MEDI8897 tiene la secuencia de cadena pesada de longitud completa de la figura 1 (SEQ ID NO: 2) y una secuencia de cadena ligera de longitud completa de la figura 2 (SEQ ID NO: 1).

MEDI8897 tiene secuencias de CDR: CDR-L1 de cadena ligera, QASQDIVNYLN (SEQ ID NO: 3), CDR-L2 de cadena ligera, VASNLET (SEQ ID NO: 4), CDR-L3 de cadena ligera, QQYDNLPLT (SEQ ID NO: 5), CDR-H1 de cadena pesada, DYIIN (SEQ ID NO: 6), CDR-H2 de cadena pesada, GIIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO: 7), CDR-H3 de cadena pesada, ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO: 8). Las 6 CDR se encuentran subrayadas en las figuras 1 y 2.

MEDI8897 tiene una secuencia variable de cadena ligera consistente en los aminoácidos 1 a 107 de la figura 1 (SEQ ID NO: 9) y una secuencia variable de cadena pesada consistente en los restos de aminoácido 1 a 126 de la figura 2 (SEQ ID NO: 10).

Mediante cIEF, se determinó que el pl de MEDI8897 es de 6.4 a 6.7, encontrándose el pico principal a 6.4. Por lo tanto, el pl se solapa con el intervalo del tampón de formulación farmacéutico deseado y sugiere potenciales problemas con la fabricación, formulación y estabilidad de almacenamiento en caso de que se formule dentro de este intervalo.

La invención proporciona una formulación que comprende:

- i. un anticuerpo monoclonal anti-VRS; y
- ii. un excipiente iónico;

en donde el anticuerpo monoclonal está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml o mayor (por ejemplo, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml) y el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 50 a 150 mM y la formulación tiene un pH de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.5.

En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene un pl bajo o neutro, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente pH 5.5 a aproximadamente pH 7.5. En una realización, el anticuerpo monoclonal tiene un pl en el intervalo de aproximadamente pH 6.0 a aproximadamente pH 7.5. En una realización, el anticuerpo monoclonal tiene un pl en el intervalo de aproximadamente pH 6.3 a aproximadamente pH 7.5. En una realización, el anticuerpo monoclonal tiene un pl en el intervalo de aproximadamente pH 6.4 a aproximadamente pH 7.5. En una realización, el anticuerpo monoclonal tiene un pl en el

intervalo de aproximadamente pH 6.4 a aproximadamente pH 6.7. En una realización, el anticuerpo monoclonal tiene un pI de aproximadamente pH 6.4. Sin desear quedar ligados a la teoría, puede producirse un pI de bajo a neutro para proteínas donde hay un equilibrio neutro de cadenas laterales de aminoácidos con cargas opuestas (grupos amina positivos y grupos carboxilato negativos) en la proteína o los diferentes dominios tienen una carga general opuesta, dentro de un intervalo de pH de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.5. De nuevo, sin desear quedar ligados a la teoría, es posible que el excipiente iónico en la formulación de la invención haga de pantalla para estas cargas puestas y atrayentes, de este modo estabilizando coloidalmente las proteínas que tengan un pI dentro de este intervalo. Por lo tanto, la presente invención proporciona el uso de un excipiente iónico en una formulación de anticuerpo con el fin de cambiar el estado o la distribución de cargas del anticuerpo en la formulación. La presente invención proporciona además el uso de un excipiente iónico en una formulación de anticuerpo a fin de estabilizar coloidalmente el anticuerpo en la formulación.

En una realización, el anticuerpo monoclonal está presente en las formulaciones descritas en el presente documento a una concentración de aproximadamente 75 mg/ml o mayor (por ejemplo, de aproximadamente 75 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml). En una realización, el anticuerpo monoclonal está presente en las formulaciones descritas en el presente documento a una concentración de aproximadamente 100 mg/ml o mayor. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS está presente en las formulaciones descritas en el presente documento a una concentración de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 165 mg/ml. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS está presente a una concentración de aproximadamente 100 mg/ml. En una realización, el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 75 mM a aproximadamente 100 mM. En una realización, el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 75 mM. En una realización, el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 80 mM.

En una realización, el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo monoclonal IgG1. Por lo tanto, la invención proporciona una formulación que comprende:

- i. un anticuerpo monoclonal anti-VRS de IgG1; y
- ii. un excipiente iónico;

en donde el anticuerpo monoclonal está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml o mayor (por ejemplo, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml) y el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mM y la formulación tiene un pH de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.5.

En una realización, las formulaciones descritas en el presente documento tienen un pH en el intervalo de aproximadamente pH 5.5 a aproximadamente pH 6.5. En una realización, las formulaciones descritas en el presente documento tienen un pH en el intervalo de aproximadamente pH 5.7 a aproximadamente pH 6.3. En una realización, las formulaciones descritas en el presente documento tienen un pH en el intervalo de aproximadamente pH 5.7 a aproximadamente pH 6.1. Las formulaciones preferidas tienen un pH de aproximadamente 5.8. Otras formulaciones preferidas tienen un pH de aproximadamente 6.0.

En una realización, el excipiente iónico es un aminoácido cargado. En una realización, el excipiente iónico es lisina. En otra realización, el excipiente iónico es arginina.

En una realización, el excipiente iónico es una sal. Por lo tanto, la invención proporciona una formulación que comprende:

- i. un anticuerpo monoclonal anti-VRS como se ha definido en otras partes del presente documento; y
- ii. una sal;

en donde el anticuerpo monoclonal está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml o mayor y la sal está presente a una concentración de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mM y la formulación tiene un pH de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.5.

En una realización, la sal está presente a una concentración de aproximadamente 75 mM a aproximadamente 100 mM. En una realización, la sal está presente a una concentración de aproximadamente 75 mM o aproximadamente 80 mM.

En una realización, la sal es clorhidrato de arginina, por ejemplo, a una concentración de aproximadamente 75 mM a aproximadamente 100 mM, de manera adecuada a una concentración de aproximadamente 80 mM.

En una realización, la formulación comprende adicionalmente un azúcar. Entre los beneficios conocidos, la presencia de un azúcar puede mejorar la tonicidad de la formulación. Esto es deseable, ya que las formulaciones preferidas son isotónicas o prácticamente isotónicas. En una realización, el excipiente iónico es una sal y la formulación comprende además un azúcar.

Por lo tanto, la invención proporciona una formulación que comprende:

- i. un anticuerpo monoclonal anti-VRS como se ha definido en otras partes del presente documento;
- ii. un excipiente iónico (por ejemplo, una sal) como se ha definido en otras partes del presente documento;
- iii. un azúcar como se ha definido en otras partes del presente documento; y

en donde el anticuerpo monoclonal está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml o más y el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mM y la formulación tiene un pH de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.5.

5 En una realización, la formulación comprende además un azúcar y el excipiente iónico está presente a una concentración en el intervalo de aproximadamente 75 mM a menos de 150 mM. En una realización, la formulación comprende además un azúcar y el excipiente iónico está presente a una concentración en el intervalo de aproximadamente 75 mM a aproximadamente 100 mM. En una realización, la formulación comprende además un azúcar,
10 que está presente a una concentración en el intervalo de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 140 mM y el excipiente iónico está presente a una concentración en el intervalo de aproximadamente 75 mM a aproximadamente 100 mM.

En una realización, el azúcar es sacarosa, por ejemplo, a una concentración de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 140 mM, de manera adecuada, a una
15 concentración de aproximadamente 120 mM.

En una realización, la formulación comprende además uno o más tampones. En una realización, los uno o más tampones son un tampón que contiene histidina. En una realización, los uno o más tampones se seleccionan entre un tampón que contiene succinato de histidina, acetato de histidina, citrato de histidina, cloruro de histidina o sulfato de histidina.
20 En una realización, los uno o más tampones son histidina, clorhidrato de histidina o una combinación de los mismos (histidina/clorhidrato de histidina). En una realización, los uno o más tampones son L-histidina/monohidrato de clorhidrato de L-histidina, por ejemplo, a una concentración de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 50 mM, de manera adecuada, a una concentración de aproximadamente 30 mM. Se entenderá que un tampón, por sí mismo,
25 puede ser un excipiente iónico. Por lo tanto, en una realización, el tampón es el excipiente iónico. En esta realización, la concentración del tampón ha de ser superior a 50 mM, es decir, en línea con la concentración del excipiente iónico divulgado en el presente documento. Dicho de otro modo, en una realización, el excipiente iónico también actúa como tampón en la formulación. En esta realización, puede estar o no presente un tampón adicional.

30 En una realización, la formulación comprende además un tensioactivo. En una realización, el tensioactivo es un polisorbato, incluyendo, por ejemplo, polisorbato-80.

En una realización, la formulación comprende además un azúcar y uno o más tampones. En una realización, el excipiente iónico es una sal y la formulación comprende además un azúcar y uno o más tampones.

En una realización, la formulación comprende además un tensioactivo, un azúcar y uno o más tampones. En una realización, el excipiente iónico es una sal y la formulación comprende además un tensioactivo, un azúcar y uno o más tampones.

Por lo tanto, la invención proporciona una formulación que comprende:

- 5 i. un anticuerpo monoclonal anti-VRS como se ha definido en otras partes del presente documento;
- ii. un excipiente iónico (por ejemplo, una sal) como se ha definido en otras partes del presente documento;
- iii. un azúcar como se ha definido en otras partes del presente documento;
- 10 iv. uno o más tampones como se han definido en otras partes del presente documento; y
- v. opcionalmente, un tensioactivo como se ha definido en otras partes del presente documento

15 en donde el anticuerpo monoclonal está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml o más y el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mM y la formulación tiene un pH de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.5.

La invención también proporciona una formulación que comprende:

- 20 i. un anticuerpo monoclonal anti-VRS que tiene una secuencia de CDR1 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 70% idéntica a la secuencia de CDR1 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR2 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 70% idéntica a la secuencia d CDR2 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada que comprende
- 25 una secuencia que es al menos un 70% idéntica a la secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR1 de región variable de cadena ligera que comprende una secuencia que es al menos un 70% idéntica a la secuencia de CDR1 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897 y una secuencia de CDR2 de región variable de cadena ligera que es al menos un 70% idéntica a la secuencia de CDR2 de región
- 30 variable de cadena ligera de MEDI 8897 y una secuencia de CDR3 de región variable de cadena ligera que es al menos un 70% idéntica a la secuencia de CDR3 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897;
- ii. un excipiente iónico (por ejemplo, una sal) como se ha definido en otras partes del presente documento;
- 35 iii. un azúcar como se ha definido en otras partes del presente documento;

iv. uno o más tampones como se han definido en otras partes del presente documento; y

v. opcionalmente, un tensioactivo como se ha definido en otras partes del presente documento

5 en donde el anticuerpo monoclonal está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml o mayor (por ejemplo, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml) y el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mM y la formulación tiene un pH de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.5. En una realización, el anticuerpo monoclonal
10 anti-VRS tiene una secuencia de CDR1 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 80% idéntica a la secuencia de CDR1 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR2 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 80% idéntica a la secuencia d CDR2 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR3 de
15 región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 80% idéntica a la secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR1 de región variable de cadena ligera que comprende una secuencia que es al menos un 80% idéntica a la secuencia de CDR1 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897 y una secuencia de CDR2 de región variable de cadena ligera que es al menos un
20 80% idéntica a la secuencia de CDR2 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897 y una secuencia de CDR3 de región variable de cadena ligera que es al menos un 80% idéntica a la secuencia de CDR3 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene una secuencia de CDR1 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 90% idéntica a
25 la secuencia de CDR1 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR2 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 90% idéntica a la secuencia d CDR2 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 90% idéntica a la secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR1 de región variable de cadena ligera
30 que comprende una secuencia que es al menos un 90% idéntica a la secuencia de CDR1 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897 y una secuencia de CDR2 de región variable de cadena ligera que es al menos un 90% idéntica a la secuencia de CDR2 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897 y una secuencia de CDR3 de región variable de cadena ligera
35 que es al menos un 90% idéntica a la secuencia de CDR3 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene una secuencia de

CDR1 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 95% idéntica a la secuencia de CDR1 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR2 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 95% idéntica a la secuencia d CDR2 de región variable de
5 cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 95% idéntica a la secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR1 de región variable de cadena ligera que comprende una secuencia que es al menos un 95% idéntica a la secuencia de CDR1 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897 y una
10 secuencia de CDR2 de región variable de cadena ligera que es al menos un 95% idéntica a la secuencia de CDR2 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897 y una secuencia de CDR3 de región variable de cadena ligera que es al menos un 95% idéntica a la secuencia de CDR3 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897.

La invención también proporciona una formulación que comprende:

- 15 i. un anticuerpo monoclonal anti-VRS que tiene una secuencia de CDR1 de región variable de cadena pesada que difiere en no más de 1 aminoácido respecto de la secuencia de CDR1 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR2 de región variable de cadena pesada que difiere en no más de 1 aminoácido respecto de la secuencia de CDR2 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una
20 secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada que difiere en no más de 1 aminoácido respecto de la secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR1 de región variable de cadena ligera que difiere en no más de 1 aminoácido respecto de la secuencia de CDR1 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897 y una CDR2 de región variable de cadena ligera que difiere en no más de 1 aminoácido
25 respecto de la secuencia de CDR2 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897 y una secuencia de CDR3 de región variable de cadena ligera que comprende una secuencia que difiere en no más de 1 aminoácido respecto de la secuencia de CDR3 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897;
- ii. un excipiente iónico (por ejemplo, una sal) como se ha definido en otras partes
30 del presente documento;
- iii. un azúcar como se ha definido en otras partes del presente documento;
- iv. uno o más tampones como se han definido en otras partes del presente documento; y
- v. opcionalmente, un tensioactivo como se ha definido en otras partes del
35 presente documento

en donde el anticuerpo monoclonal está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml o mayor (por ejemplo, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml) y el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mM y la formulación tiene un pH de
5 aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.5.

La invención también proporciona una formulación que comprende:

- i. un anticuerpo monoclonal anti-VRS que tiene las 6 CDR de MEDI 8897;
- ii. un excipiente iónico (por ejemplo, una sal) como se ha definido en otras partes del presente documento;
- 10 iii. un azúcar como se ha definido en otras partes del presente documento;
- iv. uno o más tampones como se han definido en otras partes del presente documento; y
- v. opcionalmente, un tensioactivo como se ha definido en otras partes del presente documento

15 en donde el anticuerpo monoclonal está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml o mayor (por ejemplo, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml) y el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mM y la formulación tiene un pH de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.5.

20 Por lo tanto, la invención proporciona una formulación que comprende:

- i. un anticuerpo monoclonal anti-VRS que tiene las secuencias de VH y VL de MEDI 8897;
- ii. un excipiente iónico (por ejemplo, una sal) como se ha definido en otras partes del presente documento;
- 25 iii. un azúcar como se ha definido en otras partes del presente documento;
- iv. uno o más tampones como se han definido en otras partes del presente documento; y
- v. opcionalmente, un tensioactivo como se ha definido en otras partes del presente documento

30 en donde el anticuerpo monoclonal está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml o más y el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mM y la formulación tiene un pH de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.5.

Por lo tanto, la invención proporciona una formulación que comprende:

- 35 i. un anticuerpo monoclonal anti-VRS que tiene las secuencias de cadena pesada y ligera de longitud completa de MEDI 8897;

ii. un excipiente iónico (por ejemplo, una sal) como se ha definido en otras partes del presente documento;

iii. un azúcar como se ha definido en otras partes del presente documento;

iv. uno o más tampones como se han definido en otras partes del presente documento; y

v. opcionalmente, un tensioactivo como se ha definido en otras partes del presente documento

en donde el anticuerpo monoclonal está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml o mayor (por ejemplo, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml) y el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mM y la formulación tiene un pH de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.5.

Por lo tanto, la invención proporciona una formulación que comprende:

i. el anticuerpo monoclonal anti-VRS MEDI 8897;

ii. un excipiente iónico (por ejemplo, una sal) como se ha definido en otras partes del presente documento;

iii. un azúcar como se ha definido en otras partes del presente documento;

iv. uno o más tampones como se han definido en otras partes del presente documento; y

v. opcionalmente, un tensioactivo como se ha definido en otras partes del presente documento

en donde el anticuerpo monoclonal está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml o mayor (por ejemplo, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml) y el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mM y la formulación tiene un pH de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.5.

La invención proporciona una formulación que comprende:

i. un anticuerpo monoclonal anti-VRS;

ii. clorhidrato de arginina;

iii. sacarosa;

iv. L-histidina/monohidrato de clorhidrato de L-histidina; y

v. polisorbato-80

en donde el anticuerpo monoclonal está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml o mayor (por ejemplo, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml) y el clorhidrato de arginina está presente a una concentración de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mM y la formulación tiene un pH de

aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.5. En una realización, el anticuerpo monoclonal para el VRS tiene las 6 CDR de MEDI 8897. En una realización, el anticuerpo monoclonal para el VRS tiene las secuencias de VH y VL de MEDI 8897. En una realización, el anticuerpo monoclonal para el VRS tiene las secuencias de cadena pesada y ligera de longitud completa de MEDI 8897. En una realización, el anticuerpo monoclonal para el VRS es MEDI 8897.

La invención proporciona una formulación que comprende:

- i. un anticuerpo monoclonal anti-VRS;
- ii. clorhidrato de arginina;
- iii. sacarosa;
- 10 iv. L-histidina/monohidrato de clorhidrato de L-histidina; y
- v. polisorbato-80

en donde el anticuerpo monoclonal está presente a una concentración de aproximadamente 100 mg/ml y el clorhidrato de arginina está presente a una concentración de aproximadamente 80 mM y la formulación tiene un pH de aproximadamente 6.0. La sacarosa
15 tiene preferentemente una concentración de aproximadamente 120 mM. La L-histidina/monohidrato del clorhidrato de L-histidina tiene preferentemente una concentración de aproximadamente 30 mM. El polisorbato tiene preferentemente una concentración de entre el 0.02% y el 0.04%, más preferentemente, la concentración es del 0.02%. En una realización, el anticuerpo monoclonal para el VRS tiene las 6 CDR de MEDI 8897. En una realización, el anticuerpo monoclonal para el VRS tiene las secuencias de VH y VL de MEDI 8897. En una
20 realización, el anticuerpo monoclonal para el VRS tiene las secuencias de cadena pesada y ligera de longitud completa de MEDI 8897. En una realización, el anticuerpo monoclonal para el VRS es MEDI 8897.

Las formulaciones descritas en el presente documento también pueden incluir uno o
25 más excipientes adicionales, incluyendo, por ejemplo, uno o más azúcares, sales, aminoácidos, polioles, agentes quelantes, emulsionantes y/o conservantes.

Las formulaciones de la invención son preferentemente formulaciones farmacéuticas.

La presente invención proporciona un anticuerpo monoclonal aislado que tiene las secuencias de CDR de cadena ligera: CDR-L1 de SEQ ID NO: 3, CDR-L2 de SEQ ID NO: 4, CDR-L3 de SEQ ID NO: 5 y las secuencias de CDR de cadena pesada: CDR-H1 de SEQ ID
30 NO: 6, CDR-H2 de SEQ ID NO: 7, CDR-H3 de SEQ ID NO: 8. La presente invención proporciona un anticuerpo monoclonal aislado que tiene una secuencia de región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 9 y una secuencia de región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 10. La presente invención proporciona un anticuerpo monoclonal aislado que tiene las
35 tres CDR de la secuencia de región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 9 y las tres CDR de la secuencia de región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 10. La presente

invención proporciona un anticuerpo monoclonal aislado que tiene una secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 1 y una secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 2. Preferentemente, el anticuerpo es un anticuerpo IgG1. La presente invención proporciona anticuerpos monoclonales nuevos e inventivos por sí mismos basados en el nuevo e inventivo anticuerpo MEDI-8897, tal como se divulga en el presente documento. La presente invención proporciona un hibridoma capaz de expresar un anticuerpo monoclonal aislado de acuerdo con la presente invención. La presente invención proporciona un ácido nucleico que codifica un anticuerpo monoclonal aislado de acuerdo con la presente invención. La presente invención proporciona un vector de expresión que comprende un ácido nucleico de acuerdo con la presente invención. La presente invención proporciona una célula hospedadora que comprende un vector de expresión de acuerdo con la presente invención. La presente invención proporciona un proceso para producir de manera recombinante un anticuerpo monoclonal aislado de acuerdo con la presente invención que comprende cultivar la célula hospedadora en condiciones tales que se expresa el anticuerpo. La presente invención proporciona un anticuerpo monoclonal aislado, tal como se ha definido en el presente documento, para su uso como medicamento. La presente invención proporciona un anticuerpo monoclonal aislado, tal como se ha definido en el presente documento, para su uso en el tratamiento de una enfermedad. La presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar un anticuerpo monoclonal, tal como se ha definido en el presente documento al sujeto. La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo monoclonal aislado, tal como se ha definido en el presente documento. La presente invención proporciona una composición farmacéutica, tal como se ha definido en el presente documento, para su uso como medicamento. La presente invención proporciona una composición farmacéutica, tal como se ha definido en el presente documento, para su uso en el tratamiento de una enfermedad. La presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar una composición farmacéutica, tal como se ha definido en el presente documento, al sujeto.

La presente invención proporciona una formulación farmacéutica, tal como se ha descrito en otras partes del presente documento, para su uso como medicamento.

La presente invención proporciona una formulación farmacéutica, tal como se ha descrito en otras partes del presente documento, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad.

La presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar una formulación farmacéutica, tal como se ha definido en el presente documento, al sujeto. También se proporcionan en el presente

documento métodos para tratar o prevenir una enfermedad en un sujeto, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica, tal como se ha descrito en otras partes del presente documento, al sujeto.

En una realización, el sujeto es un ser humano. En una realización, el sujeto es un ser humano de menos de 2 años de edad. En una realización, el sujeto es un bebé prematuro de menos de 6 semanas de edad.

En una realización, la enfermedad es una enfermedad del tracto respiratorio inferior.

En una realización, la enfermedad es infección por VRS.

DESCRIPCIONES BREVES DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra la secuencia de nucleótidos y la traducción de la cadena pesada de MEDI8897.

La figura 2 muestra la secuencia de nucleótidos y la traducción de la cadena ligera de MEDI8897.

La figura 3 muestra la estabilidad de la formulación de MEDI8897 durante un periodo de 3 meses a 5°C, 25°C y 40°C.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Debido al hecho de que una serie de anticuerpos monoclonales posee un pI que es próximo al pH fisiológico, es decir, el pH generalmente deseado para administración a seres humanos, se producen dificultades a la hora de formular estos anticuerpos monoclonales. Para dichos anticuerpos monoclonales, por primera vez, la presente invención proporciona motivos para formular estos anticuerpos "difíciles" como agentes farmacéuticos. Antes de la presente invención, dichos anticuerpos podrían haberse descartado como candidatos a fármacos, debido a la ausencia de una estrategia de formulación adecuada para formular una concentración comercialmente útil y dentro de un intervalo de pH comercialmente útil.

La presente invención proporciona una nueva formulación de anticuerpo monoclonal. De manera adecuada, la formulación tiene un pH que se encuentra a 1.0 unidades de pH por debajo del punto isoeléctrico del anticuerpo monoclonal.

La invención proporciona una formulación que comprende: (i) un anticuerpo monoclonal anti-VRS; y (ii) un excipiente iónico (por ejemplo, una sal); en donde el anticuerpo monoclonal está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml o más y el excipiente iónico está presente a una concentración de entre 50 y 150 mM y la formulación tiene un pH de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.5.

La invención proporciona además una formulación que comprende: (i) un anticuerpo monoclonal anti-VRS; y (ii) un excipiente iónico (por ejemplo, una sal); en donde el anticuerpo monoclonal está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml o más (por ejemplo, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml) y el excipiente iónico

está presente a una concentración de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mM y la formulación tiene un pH de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.5; y en donde se reduce la velocidad de agregación del anticuerpo monoclonal en la formulación en comparación con la velocidad de agregación del mismo anticuerpo en la misma formulación, pero sin un excipiente iónico.

La velocidad de agregación puede medirse según técnicas estándar, tal como se describen en el presente documento. Sorprendentemente, se ha demostrado que las formulaciones de acuerdo con la presente invención tienen buena estabilidad y tienen una auto-agregación reducida, por ejemplo, muestran una agregación ≤ 2.0 % cuando se almacenan a temperatura ambiente durante 3 meses. Por lo tanto, la presente invención proporciona el uso de un excipiente iónico en una formulación de anticuerpo con el fin de aumentar la estabilidad del anticuerpo en la formulación. La presente invención proporciona además el uso de un excipiente iónico en una formulación de anticuerpo con el fin de reducir la auto-agregación del anticuerpo en la formulación.

ANTICUERPO

Las formulaciones de la presente invención son particularmente útiles para anticuerpos anti-VRS que tengan un pI bajo o neutro, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente pH 5.5 a aproximadamente pH 7.5, de aproximadamente pH 6.0 a aproximadamente pH 7.5, de aproximadamente pH 6.3 a aproximadamente pH 7.5 o de aproximadamente pH 6.4 a aproximadamente pH 7.5. El pI de un anticuerpo puede medirse según técnicas convencionales, por ejemplo, mediante isoelectroenfoque capilar (cIEF). Por lo tanto, la invención proporciona una formulación que comprende: (i) un anticuerpo monoclonal que tiene un pI bajo o neutro; y (ii) un excipiente iónico; en donde el anticuerpo monoclonal está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml o mayor (por ejemplo, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml) y el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mM y la formulación tiene un pH de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.5. Por lo tanto, la invención proporciona además una formulación que comprende: (i) un anticuerpo monoclonal que tiene un pH bajo o neutro; y (ii) un excipiente iónico; en donde el anticuerpo monoclonal está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml o más y el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mM y la formulación tiene un pH de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.5; y en donde se reduce la velocidad de agregación del anticuerpo en la formulación en comparación con la velocidad de agregación del mismo anticuerpo en la misma formulación, pero sin un excipiente iónico.

En una realización, el anticuerpo monoclonal tiene un pI en el intervalo de pH 6.4 a pH 7.5.

En una realización, el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo monoclonal IgG1 o IgG4. Más preferentemente, el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo monoclonal IgG1. Por lo tanto, la invención proporciona una formulación que comprende: (i) un anticuerpo monoclonal IgG1 anti-VRS que tiene un pI bajo o neutro; y (ii) un excipiente iónico; en donde el anticuerpo monoclonal está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml o mayor (por ejemplo, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml) y el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mM y la formulación tiene un pH de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.5. Por lo tanto, la invención proporciona además una formulación que comprende: (i) un anticuerpo monoclonal IgG1 que tiene un pI bajo o neutro; y (ii) un excipiente iónico; en donde el anticuerpo monoclonal está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml o más (por ejemplo, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml) y el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mM y la formulación tiene un pH de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.5; y en donde se reduce la velocidad de agregación del anticuerpo en la formulación en comparación con la velocidad de agregación del mismo anticuerpo en la misma formulación, pero sin un excipiente iónico.

La invención se refiere, en concreto, a formulaciones que comprenden el anticuerpo MEDI-8897 o variaciones del mismo. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene una secuencia de CDR1 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 70% idéntica a la secuencia de CDR1 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR2 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 70% idéntica a la secuencia de CDR2 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 70% idéntica a la secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR1 de región variable de cadena ligera que comprende una secuencia que es al menos un 70% idéntica a la secuencia de CDR1 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897 y una secuencia de CDR2 de región variable de cadena ligera que es al menos un 70% idéntica a la secuencia de CDR2 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897 y una secuencia de CDR3 de región variable de cadena ligera que es al menos un 70% idéntica a la secuencia de CDR3 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897.

En otra realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene una secuencia de CDR1 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 80%

idéntica a la secuencia de CDR1 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR2 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 80% idéntica a la secuencia d CDR2 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 80% idéntica a la secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR1 de región variable de cadena ligera que comprende una secuencia que es al menos un 80% idéntica a la secuencia de CDR1 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897 y una secuencia de CDR2 de región variable de cadena ligera que es al menos un 80% idéntica a la secuencia de CDR2 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897 y una secuencia de CDR3 de región variable de cadena ligera que es al menos un 80% idéntica a la secuencia de CDR3 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897.

En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene una secuencia de CDR1 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 90% idéntica a la secuencia de CDR1 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR2 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 90% idéntica a la secuencia d CDR2 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 90% idéntica a la secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR1 de región variable de cadena ligera que comprende una secuencia que es al menos un 90% idéntica a la secuencia de CDR1 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897 y una secuencia de CDR2 de región variable de cadena ligera que es al menos un 90% idéntica a la secuencia de CDR2 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897 y una secuencia de CDR3 de región variable de cadena ligera que es al menos un 90% idéntica a la secuencia de CDR3 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897.

En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene una secuencia de CDR1 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 95% idéntica a la secuencia de CDR1 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR2 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 95% idéntica a la secuencia d CDR2 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 95% idéntica a la secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR1 de región variable de cadena ligera que comprende una secuencia que es al menos un 95% idéntica a la secuencia de CDR1 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897 y una secuencia de CDR2 de región

variable de cadena ligera que es al menos un 95% idéntica a la secuencia de CDR2 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897 y una secuencia de CDR3 de región variable de cadena ligera que es al menos un 95% idéntica a la secuencia de CDR3 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897.

5 En otra realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene una secuencia de CDR1 de región variable de cadena pesada que difiere en no más de 1 aminoácido respecto de la secuencia de CDR1 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR2 de región variable de cadena pesada que difiere en no más de 1 aminoácido respecto de la secuencia de CDR2 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una
10 secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada que difiere en no más de 1 aminoácido respecto de la secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada de MEDI 8897 y una secuencia de CDR1 de región variable de cadena ligera que difiere en no más de 1 aminoácido respecto de la secuencia de CDR1 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897 y una CDR2 de región variable de cadena ligera que difiere en no más de 1 aminoácido
15 respecto de la secuencia de CDR2 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897 y una secuencia de CDR3 de región variable de cadena ligera que comprende una secuencia que difiere en no más de 1 aminoácido respecto de la secuencia de CDR3 de región variable de cadena ligera de MEDI 8897.

En otra realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene las 6 CDR de MEDI 8897.

20 En otra realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene las 6 CDR de MEDI 8897 en combinación con una identidad del 70% respecto de las secuencias de región marco de MEDI 8897.

En otra realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene las 6 CDR de MEDI 8897 en combinación con una identidad del 80% respecto de las secuencias de región marco de
25 MEDI 8897.

En otra realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene las 6 CDR de MEDI 8897 en combinación con una identidad del 90% respecto de las secuencias de región marco de MEDI 8897.

30 En otra realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene las 6 CDR de MEDI 8897 en combinación con una identidad del 95% respecto de las secuencias de región marco de MEDI 8897.

En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene las 6 CDR de MEDI 8897 en combinación con cambios en la región de cadena pesada de MEDI 8897 seleccionada entre las mostradas a continuación en la tabla 1:

35	Posición en relación con la SEQ ID NO: 2	Aminoácido
----	---	------------

5

28	P
30	R
31	N
37	L
61	A
81	I
82	H
84	I
106	T

10

En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene las 6 CDR de MEDI 8897 en combinación con cambios en la región de cadena pesada de MEDI 8897 seleccionada entre las mostradas a continuación en la tabla 2:

15

Posición en relación con la SEQ ID NO: 2	Aminoácido
28	P
30	R
31	N
61	A
106	T

20

En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene las 6 CDR de MEDI 8897 en combinación con cambios en la región de cadena pesada de MEDI 8897 seleccionada entre las mostradas a continuación en la tabla 3:

25

Posición en relación con la SEQ ID NO: 2	Aminoácido
28	P
30	R
31	N
45	L
61	A
106	T

30

En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene las 6 CDR de MEDI 8897 en combinación con cambios en la región de cadena pesada de MEDI 8897 seleccionada entre las mostradas a continuación en la tabla 4:

35

Posición en relación con la SEQ ID NO: 2	Aminoácido
---	------------

5

19	K
23	K
28	T
29	F
30	S
31	N
45	L
61	A
106	T

10

En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene las 6 CDR de MEDI 8897 en combinación con cambios en la región de cadena pesada de MEDI 8897 seleccionada entre las mostradas a continuación en la tabla 5:

15

Posición en relación con la SEQ ID NO: 2	Aminoácido
28	P
106	T

En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene las 6 CDR de MEDI 8897 en combinación con cambios en la región de cadena pesada de MEDI 8897 seleccionada entre las mostradas a continuación en la tabla 6:

20

Posición en relación con la SEQ ID NO: 2	Aminoácido
28	P
106	T
109	R

25

En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene las 6 CDR de MEDI 8897 en combinación con cambios en la región de cadena pesada de MEDI 8897 seleccionada entre las mostradas a continuación en la tabla 7:

30

Posición en relación con la SEQ ID NO: 2	Aminoácido
19	K
23	K
77	S
82	H
98	R
106	T

35

En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene las 6 CDR de MEDI 8897 en combinación con cambios en la región de cadena pesada de MEDI 8897 seleccionada entre las mostradas a continuación en la tabla 8:

5

Posición en relación con la SEQ ID NO: 2	Aminoácido
19	K
23	K
82	H
106	T

10

En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene las 6 CDR de MEDI 8897 en combinación con cambios en la región de cadena pesada de MEDI 8897 seleccionada entre las mostradas a continuación en la tabla 9:

15

Posición en relación con la SEQ ID NO: 2	Aminoácido
19	K
23	K
77	S
106	T

20

En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene las 6 CDR de MEDI 8897 en combinación con cambios en la región de cadena pesada de MEDI 8897 seleccionada entre las mostradas a continuación en la tabla 10:

25

Posición en relación con la SEQ ID NO: 2	Aminoácido
19	K
23	K
77	S
82	H
106	T

30

En otra realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene las secuencias de VH y VL de MEDI 8897.

Preferentemente, el anticuerpo es un anticuerpo IgG1.

Preferentemente, el anticuerpo monoclonal anti-VRS definido en otras partes del presente documento tiene la secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO: 8).

35

En una realización del anticuerpo monoclonal anti-VRS definido en otras partes del presente documento, la CDR3 de la cadena pesada no comprende la secuencia ETALVVSTTYLPHYFDN. Preferentemente, cualquier variante de secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada (es decir, variantes de la SEQ ID NO: 8) en el anticuerpo monoclonal anti-VRS definido en otras partes del presente documento conserva la E en la posición marcada con un *: ETALVVS*TYLPHYFDN. Preferentemente, cualquier variante de secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada (es decir, variantes de la SEQ ID NO: 8) en el anticuerpo monoclonal anti-VRS definido en otras partes del presente documento no tiene T en la posición marcada con un *: ETALVVS*TYLPHYFDN.

En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene una región Fc modificada, en donde se han insertado, eliminado o sustituido uno o más aminoácidos para aumentar la semivida del anticuerpo. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene tres sustituciones de aminoácidos (M252Y/S254T/T256E; denominadas YTE) en la región CH2 del dominio Fc.

En otra realización, el anticuerpo monoclonal anti-VRS tiene las secuencias de cadena pesada y ligera de longitud completa de MEDI 8897. Los anticuerpos anti-VRS incluyen partes funcionales de anticuerpo, por ejemplo, anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno, variantes o derivados de los mismos. Los anticuerpos anti-VRS incluyen además, pero sin limitación, anticuerpos policlonales, monoclonales, humanos, humanizados o quiméricos, anticuerpos monocatenarios, anticuerpos biespecíficos, fragmentos de unión a epítipo, por ejemplo, Fab, Fab' y F(ab')₂, Fd, Fv, Fv monocatenarios (scFv), anticuerpos monocatenarios, Fv unidos por disulfuro (sdFv), fragmentos que comprenden un dominio VL o VH y fragmentos producidos mediante una biblioteca de expresión de Fab. Las moléculas scFv se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos n.º 5,892,019. Las moléculas de inmunoglobulina o anticuerpo abarcadas por la presente divulgación pueden ser de cualquier tipo (por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY), clase (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2) o subclase de molécula de inmunoglobulina.

CONCENTRACIÓN DE ANTICUERPO

De manera adecuada, el anticuerpo monoclonal está presente en las formulaciones descritas en el presente documento a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 165 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml o de aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 75 mg/ml, aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 105 mg/ml, aproximadamente 110 mg/ml, aproximadamente 115 mg/ml, aproximadamente 120 mg/ml, aproximadamente 125 mg/ml, aproximadamente

130 mg/ml, aproximadamente 135 mg/ml, aproximadamente 140 mg/ml, aproximadamente 145 mg/ml, aproximadamente 150 mg/ml, aproximadamente 155 mg/ml, aproximadamente 160 mg/ml, aproximadamente 165 mg/ml, aproximadamente 170 mg/ml, aproximadamente 175 mg/ml, aproximadamente 180 mg/ml, aproximadamente 185 mg/ml, aproximadamente 190 mg/ml, aproximadamente 195 mg/ml o aproximadamente 200 mg/ml, incluyendo valores e intervalos dentro de estos intervalos.

De manera adecuada, el anticuerpo monoclonal está presente en las formulaciones descritas en el presente documento a una concentración de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 165 mg/ml. De manera adecuada, el anticuerpo monoclonal está presente en las formulaciones descritas en el presente documento a una concentración de aproximadamente 100 mg/ml.

pH

De manera adecuada, las formulaciones descritas en el presente documento tienen un pH en el intervalo de aproximadamente pH 5.5 a aproximadamente pH 6.5 para proporcionar una estabilidad óptima o prácticamente óptima (hidrólisis, desamidación, isomerización). En una realización, las formulaciones descritas en el presente documento tienen un pH en el intervalo de aproximadamente pH 5.7 a aproximadamente pH 6.3. En una realización, las formulaciones descritas en el presente documento tienen un pH en el intervalo de aproximadamente pH 5.7 a aproximadamente pH 6.1. Las formulaciones preferidas tienen un pH de aproximadamente 5.8. Otras formulaciones preferidas tienen un pH de aproximadamente 6.0.

De manera adecuada, las formulaciones descritas en el presente documento tienen un pH en el intervalo de aproximadamente pH 5.5 a aproximadamente pH 6.0, de aproximadamente pH 5.7 a aproximadamente pH 6.0 o de aproximadamente pH 5.5, aproximadamente pH 5.6, aproximadamente pH 5.7, aproximadamente pH 5.8, aproximadamente pH 5.9, aproximadamente pH 6.0, aproximadamente pH 6.1, aproximadamente pH 6.2, aproximadamente pH 6.3, aproximadamente pH 6.4 o aproximadamente pH 6.5. En las realizaciones, el pH de las formulaciones proporcionadas en el presente documento es de 5.7 a 6.0, de manera más adecuada, las formulaciones tienen un pH de aproximadamente 5.8.

También puede ser deseable un pH de formulación próximo a 7.4 para su tolerabilidad en el sitio de inyección.

EXCIPIENTE IÓNICO

Los excipientes iónicos ejemplares para su uso en las formulaciones incluyen sales y aminoácidos cargados. El excipiente iónico puede comprender una combinación de una sal y aminoácido cargado.

Los aminoácidos cargados ejemplares incluyen arginina y lisina.

Las sales ejemplares incluyen sales de aminoácidos cargados, por ejemplo, sales de succinato, acetato y sulfato de arginina y lisina.

Además, las sales ejemplares son aquellas descritas en el presente documento que incluyen, pero sin limitación, cloruro de sodio, así como otras sales con sodio, potasio, calcio, magnesio y similares, tales como cloruros, carbonatos, sulfatos, acetatos, gluconatos, lactatos, malatos y otros agentes auxiliares y similares, que son convencionales en el campo de la administración parenteral. De manera adecuada, la sal se selecciona entre cloruro de sodio (NaCl), clorhidrato de lisina y clorhidrato de arginina. En una realización, la sal es NaCl. En otra realización, la sal es clorhidrato de arginina.

La concentración del excipiente iónico, de manera adecuada la sal, en las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se encuentra generalmente en el intervalo de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 300 mM, más adecuadamente, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 150 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 100 mM, de aproximadamente 60 mM a aproximadamente 80 mM o aproximadamente 50 mM, aproximadamente 55 mM, aproximadamente 60 mM, aproximadamente 65 mM, aproximadamente 70 mM, aproximadamente 75 mM, aproximadamente 80 mM, aproximadamente 85 mM, aproximadamente 90 mM, aproximadamente 95 mM o aproximadamente 100 mM, incluyendo cualquier intervalo o valor dentro de estos intervalos. En una realización, el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 125 mM.

En una realización, el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 100 mM.

En una realización, el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 75 mM a aproximadamente 100 mM.

En realizaciones adecuadas, la sal es NaCl, por ejemplo, a una concentración de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 100 mM, de manera adecuada, a una concentración de aproximadamente 70 mM.

En realizaciones adecuadas, la sal es clorhidrato de arginina, por ejemplo, a una concentración de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 100 mM, de manera adecuada a una concentración de aproximadamente 80 mM.

TAMPONES

Las formulaciones descritas en el presente documento comprenden, de manera adecuada, uno o más tapones. Tal como se usa en el presente documento, "tampón" se refiere a un excipiente para mantener el pH de una formulación. Los tampones ejemplares

para su uso en las formulaciones proporcionadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, histidina, clorhidrato de histidina (histidina HCL), succinato de sodio, acetato de sodio, acetato de sodio/ácido acético, fosfato de sodio, citrato, fosfato, succinato, glicina y acetato. En una realización, el tampón para su uso en las formulaciones descritas en el presente documento es acetato de sodio/ácido acético. En una realización, los uno o más tampones son un tampón que contiene histidina. En una realización, los uno o más tampones se seleccionan entre un tampón que contiene succinato de histidina, acetato de histidina, citrato de histidina, cloruro de histidina o sulfato de histidina. En una realización, los uno o más tampones son histidina, clorhidrato de histidina o una combinación de los mismos (histidina/clorhidrato de histidina). En una realización, los uno o más tampones son L-histidina/monohidrato de clorhidrato de L-histidina.

La concentración de un tampón, de manera adecuada acetato de sodio/ácido acético, en las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento, se encuentra generalmente en el intervalo de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 100 mM, de manera más adecuada, de aproximadamente 15 mM a aproximadamente 80 mM, de aproximadamente 25 mM a aproximadamente 75 mM, de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 60 mM, de aproximadamente 40 mM a aproximadamente 60 mM, de aproximadamente 40 mM a aproximadamente 50 mM o aproximadamente 15 mM, aproximadamente 20 mM, aproximadamente 25 mM, aproximadamente 30 mM, aproximadamente 35 mM, aproximadamente 40 mM, aproximadamente 45 mM, aproximadamente 50 mM, aproximadamente 55 mM, aproximadamente 60 mM, aproximadamente 65 mM, aproximadamente 70 mM o aproximadamente 75 mM, incluyendo cualquier intervalo o valor dentro de estos intervalos.

En una realización, los uno o más tampones son L-histidina/monohidrato de clorhidrato de L-histidina, por ejemplo, a una concentración de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 50 mM, de manera adecuada, a una concentración de aproximadamente 30 mM.

El pH del tampón se encuentra preferentemente dentro del intervalo de pH 5.5 a pH 6.0.

Se entenderá que un tampón, por sí mismo, puede ser un excipiente iónico. Por lo tanto, en una realización, el tampón es el excipiente iónico. En esta realización, la concentración del tampón ha de ser superior a 50 mM, es decir, en línea con la concentración del excipiente iónico divulgado en el presente documento. Las concentraciones preferidas para el tampón en esta realización son como se han descrito en otras partes del presente documento en relación con el excipiente iónico.

Dicho de otro modo, en una realización, el excipiente iónico también actúa como tampón en la formulación. En esta realización, puede estar o no presente un tampón adicional.

AZÚCARES Y TENSIOACTIVOS

Las formulaciones descritas en el presente documento comprenden de manera adecuada un azúcar, por ejemplo, pero sin limitación, trehalosa, lactosa, manitol, melobiosa, melcitosa, rafinosa, manotriosa, estraquiosa y sacarosa. En otras realizaciones, puede usarse un poliol, tal como alcoholes de azúcar trihídricos o de mayor peso molecular, por ejemplo, glicerina, dextrano, eritritol, glicerol, arabitol, xilitol, sorbitol y manitol. Los ejemplos de azúcares reductores incluyen, pero sin limitación, glucosa, maltosa, maltulosa, isomaltulosa y lactulosa. Los ejemplos de azúcares no reductores incluyen, pero sin limitación, trehalosa, glucósidos no reductores de compuestos de polihidroxi seleccionados entre alcoholes de azúcar y otros polialcoholes de cadena lineal. Los ejemplos de alcoholes de azúcar incluyen, pero sin limitación, monoglucósidos y compuestos obtenidos por reducción de disacáridos, tales como lactosa, maltosa, lactulosa y maltulosa. El grupo lateral glucosídico puede ser glucosídico o galactosídico. Los ejemplos adicionales de alcoholes de azúcar incluyen, pero sin limitación, glucitol, maltitol, lactitol e isomaltulosa. En una realización, el azúcar se selecciona entre el grupo que consiste en trehalosa, lactosa, manitol, rafinosa y sacarosa. En realizaciones específicas, la trehalosa se usa como azúcar en las formulaciones descritas en el presente documento. En realizaciones específicas, la sacarosa se usa como azúcar en las formulaciones descritas en el presente documento.

De manera adecuada, la cantidad de azúcar, por ejemplo, trehalosa, en una formulación descrita en el presente documento es de aproximadamente el 1% (p/v) a aproximadamente el 10% (p/v). A menos que se indique de otro modo, el porcentaje de un componente (%) se usa en el presente documento para indicar un % en peso/volumen (p/v). En realizaciones ejemplares, la cantidad de azúcar en una formulación farmacéutica descrita en el presente documento es de aproximadamente el 1 % (p/v) a aproximadamente el 8 % (p/v) o de aproximadamente el 2 % (p/v) a aproximadamente el 6 % (p/v), de aproximadamente el 2 % (p/v) a aproximadamente el 5 % (p/v), de aproximadamente el 3 % (p/v) a aproximadamente el 5 % (p/v) o de aproximadamente el 1 % (p/v), de aproximadamente el 2 % (p/v), de aproximadamente el 3 % (p/v), de aproximadamente el 4 % (p/v), de aproximadamente el 5 % (p/v), de aproximadamente el 6 % (p/v), de aproximadamente el 7 % (p/v), de aproximadamente el 8 % (p/v), de aproximadamente el 9 % (p/v) o de aproximadamente el 10 % (p/v), incluyendo cualquier valor o intervalos dentro de estos intervalos.

Las formulaciones descritas en el presente documento comprenden de manera adecuada un tensioactivo.

El término "tensioactivo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a sustancias orgánicas que tienen estructuras anfipática; a saber, están compuestos de grupos con tendencias de solubilidad opuestas, típicamente una cadena de hidrocarburo soluble en aceite y un grupo iónico soluble en agua. Los tensioactivos pueden clasificarse, dependiendo de la carga del resto activo de superficie, en tensioactivos aniónicos, catiónicos y no iónicos. Los tensioactivos normalmente se usan como agentes humectantes, emulsionantes, solubilizantes y dispersantes para diversas formulaciones y preparaciones farmacéuticas de materiales biológicos. Pueden usarse en las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento tensioactivos farmacéuticamente aceptables, tales como polisorbatos (por ejemplo, polisorbatos 20, 40, 60 u 80); polioxameros (por ejemplo, poloxamer 188); Triton; octil glucósido de sodio; lauril-, miristil-, linoleil- o estearil-sulfobetaína; lauril-, miristil-, linoleil- o estearil-sarcosina; linoleil-, miristil- o cetil-betaína; lauroamidopropil-, cocamidopropil-, linoleamidopropil-, miristamidopropil-, palmidopropil- o isoestearamidopropil-betaína (por ejemplo, lauroamidopropilo); miristamidopropil-, palmidopropil- o isoestearamidopropil-dimetilamina; metil cocoil-taurato de sodio o metil oleil-taurato disódico; y la serie MONAQUA™ (Mona Industries, Inc., Paterson, N. J.), polietil glicol, polipropil glicol y copolímeros de etileno y propilenglicol (por ejemplo, Pluronic, PF68, etc.). De manera adecuada, el tensioactivo es un polisorbato, incluyendo, por ejemplo, polisorbato-20, polisorbato-40, polisorbato-60 y polisorbato-80. En una realización, el tensioactivo es polisorbato-80.

De manera adecuada, las formulaciones descritas en el presente documento comprenden un tensioactivo (de manera adecuada, polisorbato-80) en una proporción de aproximadamente el 0.001 % a aproximadamente el 0.5 % (p/v), de manera más adecuada, de aproximadamente el 0.002 % a aproximadamente el 0.1 % de un tensioactivo, por ejemplo, de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 0.2 %, de aproximadamente el 0.02 % a aproximadamente el 0.1 %, de aproximadamente el 0.02 % a aproximadamente el 0.07 %, de aproximadamente el 0.03 % a aproximadamente el 0.06 %, de aproximadamente el 0.04 % a aproximadamente el 0.06 % o aproximadamente el 0.02 %, aproximadamente el 0.025 %, aproximadamente el 0.03 %, aproximadamente el 0.035 %, aproximadamente el 0.04 %, aproximadamente el 0.045 %, aproximadamente el 0.05 %, aproximadamente el 0.055 %, aproximadamente el 0.060 %, aproximadamente el 0.065 %, aproximadamente el 0.07 %, aproximadamente el 0.075 %, aproximadamente el 0.08 %, aproximadamente el 0.085 %, aproximadamente el 0.09 %, aproximadamente el 0.095 % o aproximadamente el 0.1% de un tensioactivo, incluyendo cualquier intervalo o valor dentro de estos intervalos.

Las formulaciones descritas en el presente documento comprenden de manera adecuada un tensioactivo y un azúcar. Las formulaciones descritas en el presente documento

comprenden, de manera adecuada, un tensioactivo y uno o más tampones. Las formulaciones descritas en el presente documento comprenden, de manera adecuada, un azúcar y uno o más tampones. Las formulaciones descritas en el presente documento comprenden, de manera adecuada, un tensioactivo, un azúcar y uno o más tampones.

- 5 Las formulaciones descritas en el presente documento también pueden incluir uno o más excipientes adicionales, incluyendo, por ejemplo, uno o más azúcares, sales, aminoácidos, polioles, agentes quelantes, emulsionantes y/o conservantes.

USO FARMACÉUTICO

- Las formulaciones de la invención son preferentemente formulaciones farmacéuticas.
- 10 De manera adecuada, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento son "farmacéuticamente aceptables" y por lo tanto, cumplirán con los requisitos necesarios para su aprobación por parte de una agencia reguladora del Gobierno federal o de un estado o los listados en la Farmacopea de los Estados Unidos, la Farmacopea Europea u otra farmacopea generalmente reconocida, para su uso en animales y más particularmente, en
- 15 seres humanos.

- La presente invención proporciona una formulación farmacéutica, tal como se ha descrito en otras partes del presente documento, para su uso como medicamento. La presente invención proporciona una formulación farmacéutica, tal como se ha descrito en otras partes del presente documento, para su uso en el tratamiento de una enfermedad. La presente
- 20 invención proporciona un método para tratar una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar una formulación farmacéutica, tal como se ha definido en el presente documento, al sujeto. También se proporcionan en el presente documento métodos para tratar a un sujeto, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica, tal como se ha descrito en otras partes del presente documento, al sujeto.

- 25 Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" incluye cualquier animal humano o no humano. La expresión "animal no humano" incluye todos los vertebrados, por ejemplo, pero sin limitación, mamíferos y no mamíferos, tales como primates no humanos, ovejas, perros, gatos, caballos, vacas, pollos, anfibios, reptiles, etc. En una realización, el sujeto es un ser humano.

- 30 La presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar una formulación farmacéutica, tal como se ha definido en el presente documento, al sujeto. También se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o prevenir una enfermedad en un sujeto, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica, tal
- 35 como se ha descrito en otras partes del presente documento, al sujeto.

En una realización, el sujeto es un ser humano. En una realización, el sujeto es un ser humano de menos de 2 años de edad. En una realización, el sujeto es un bebé prematuro de menos de 6 semanas de edad.

En las realizaciones, la formulación se administra a un sujeto por vía subcutánea o
5 mediante inyección.

De manera adecuada, las formulaciones son una formulación líquida o una formulación congelada.

En el presente documento también se proporcionan métodos para preparar una formulación farmacéutica que comprenden preparar una formulación farmacéutica como se describe en el presente documento y de manera adecuada, cargar la formulación farmacéutica
10 en una jeringuilla para formar una jeringuilla precargada.

De manera adecuada, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se preparan en agua estéril o se resuspenden en agua estéril para la inyección de un volumen deseado.

En realizaciones ilustrativas, las formulaciones farmacéuticas tienen un volumen de
15 aproximadamente 0.1 ml a aproximadamente 20.0 ml, de manera más adecuada, de aproximadamente 0.5 ml a aproximadamente 15.0 ml, de aproximadamente 0.5 ml a aproximadamente 12.0 ml, de aproximadamente 1.0 ml a aproximadamente 10.0 ml, de aproximadamente 1.0 ml a aproximadamente 5.0 ml, de aproximadamente 1.0 ml a
20 aproximadamente 2.0 ml o de aproximadamente 0.5 ml, aproximadamente 0.6 ml, aproximadamente 0.7 ml, aproximadamente 0.8 ml, aproximadamente 0.9 ml, aproximadamente 1.0 ml, aproximadamente 1.1 ml, aproximadamente 1.2 ml, aproximadamente 1.3 ml, aproximadamente 1.4 ml, aproximadamente 1.5 ml, aproximadamente 1.6 ml, aproximadamente 1.7 ml, aproximadamente 1.8 ml,
25 aproximadamente 1.9 ml, aproximadamente 2.0 ml, aproximadamente 2.1 ml, aproximadamente 2.2 ml, aproximadamente 2.3 ml, aproximadamente 2.4 ml, aproximadamente 2.5 ml, aproximadamente 2.6 ml, aproximadamente 2.7 ml, aproximadamente 2.8 ml, aproximadamente 2.9 ml o aproximadamente 3.0 ml, incluyendo cualquier intervalo o valor dentro de estos intervalos.

Aunque en realizaciones adecuadas las formulaciones descritas en el presente documento son formulaciones líquidas, es decir, formulaciones farmacéuticas preparadas en agua estéril o agua para inyección (WFI), las formulaciones farmacéuticas también pueden ser formulaciones congeladas o formulaciones previamente liofilizadas.

La presente invención también proporciona una torta liofilizada que puede
35 reconstituirse usando únicamente agua estéril, dando lugar a una formulación de acuerdo con la invención, tal como se ha descrito en el presente documento. Se entenderá que la

proporción de anticuerpo:excipiente iónico será igual en la torta liofilizada que en la formulación después de su liofilización. En una realización, la proporción de anticuerpo:excipiente iónico se encuentra en el intervalo de 450:1 a 40:1. En los casos donde la formulación haya sido liofilizada, las concentraciones proporcionadas en el presente documento para la formulación son las concentraciones post-reconstitución y por lo tanto, son las concentraciones en el denominado "producto farmacológico". A modo de ejemplo, en caso de que se emplee una estrategia de semi-reconstitución (donde durante la reconstitución se reincorpora la mitad del volumen de agua eliminado durante la liofilización), tras la reconstitución, la concentración del anticuerpo será el doble de la previa a la liofilización, es decir, el doble de la que había en la composición de la "sustancia farmacológica" antes de la liofilización. Por lo tanto, se entenderá que la presente invención proporciona además una composición que puede liofilizarse para formar una torta liofilizada, en donde la torta liofilizada puede reconstituirse usando únicamente agua estéril, dando lugar a una formulación de acuerdo con la invención como se ha descrito en el presente documento. Las estrategias de reconstitución adecuadas son conocidas por los expertos en la materia. En las realizaciones, es deseable preparar formulaciones congeladas proporcionando una formulación farmacéutica líquida como se ha descrito en el presente documento y congelando la formulación en condiciones adecuadas. Por ejemplo, pueden proporcionarse las formulaciones congeladas mediante la congelación de las formulaciones líquidas a menos de 0 °C, de manera más adecuada, a aproximadamente -20 °C, aproximadamente -40 °C, aproximadamente -60 °C o de manera adecuada, a aproximadamente -80 °C. Las formulaciones farmacéuticas también se preparan de manera adecuada en forma de formulaciones líquidas y se almacenan a de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 8 °C o aproximadamente 2 °C, aproximadamente 3 °C, aproximadamente 4 °C, aproximadamente 5 °C, aproximadamente 6 °C, aproximadamente 7 °C o aproximadamente 8 °C.

Se conocen en la técnica protocolos y métodos adecuados para preparar formulaciones farmacéuticas liofilizadas a partir de formulaciones líquidas y/o congeladas.

ESTABILIDAD DE LAS FORMULACIONES

En realizaciones ilustrativas, las formulaciones descritas en el presente documento son estables durante periodos de tiempo prolongados a temperatura ambiente o dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 8 °C, de manera adecuada, a aproximadamente 5 °C. Tal como se usa en el presente documento, la temperatura ambiente se encuentra generalmente en el intervalo de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 25 °C. De manera adecuada, las formulaciones son estables tras su almacenamiento a de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 8 °C (por ejemplo, 5 °C) durante al menos seis (6) meses. Tal como se usa en el presente documento, el término

"estable" durante un periodo de almacenamiento (o "estabilidad") se usa para indicar que las formulaciones resisten la agregación, degradación, formación de medios anticuerpos y/o fragmentación. La estabilidad de los anticuerpos monoclonales puede evaluarse según los grados de agregación, degradación, formación de medios anticuerpos o fragmentación, medidas mediante cromatografía de exclusión por tamaño de alto rendimiento (HPSEC), dispersión de luz estática (SLS), espectroscopía infrarroja de transformación de Fourier (FTIR), dicroísmo circular (CD), técnicas de desplegamiento de urea, fluorescencia intrínseca de triptófano, calorimetría diferencial de barrido y/o técnicas de unión a ANS, en comparación con una referencia.

10 Puede evaluarse la estabilidad general de una formulación farmacéutica que comprende anticuerpos monoclonales mediante diversos ensayos inmunológicos que incluyen, por ejemplo, ELISA y radioinmunoensayo usando moléculas de antígeno aisladas.

15 La expresión "niveles de agregación de bajos a indetectables", tal como se usa en el presente documento, se refiere a formulaciones farmacéuticas que contienen no más de aproximadamente un 5 %, no más de aproximadamente un 4 %, no más de aproximadamente un 3 %, no más de aproximadamente un 2 %, no más de aproximadamente un 1 % o no más de aproximadamente un 0.5 % de agregación en peso de proteína, medida mediante técnicas de cromatografía de exclusión por tamaños de alto rendimiento (HPSEC) o de dispersión de luz estática (SLS). De manera adecuada, las formulaciones farmacéuticas muestran una
20 agregación ≤ 5.0 %, de manera adecuada, una agregación ≤ 4.0 %, una agregación ≤ 3.0 %, una agregación ≤ 2.0 %, una agregación ≤ 1.0 % o una agregación del 0.5 %. De manera adecuada, las formulaciones farmacéuticas líquidas y/o las formulaciones farmacéuticas congeladas muestran una agregación ≤ 5.0 %, de manera adecuada, una agregación ≤ 4.0 %, una agregación ≤ 3.0 %, una agregación ≤ 2.0 %, una agregación ≤ 1.0 % o una agregación
25 del 0.5 %.

30 La expresión "niveles de fragmentación de bajos a indetectables", tal como se usa en el presente documento, se refiere a formulaciones farmacéuticas que contienen una cantidad igual o mayor de aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 98 % o aproximadamente el 99 % del anticuerpo monoclonal total, por ejemplo, en un solo pico según se determina mediante HPSEC o electroforesis en gel capilar reducida (rCGE), que representa el anticuerpo monoclonal no degradado o un fragmento no degradado del mismo y que no contienen otros picos individuales que tengan más de aproximadamente el 5 %, más de aproximadamente el 4 %, más de aproximadamente el 3 %, más de aproximadamente el 2 %, más de
35 aproximadamente el 1 % o más de aproximadamente el 0.5 % del anticuerpo monoclonal total. La fragmentación puede medirse de manera adecuada en anticuerpos monoclonales IgG4.

Sin desear quedar ligados a la teoría, se cree que la reducción en la auto-agregación se debe a una estabilidad coloidal mejorada, según se evidencia por el valor de kD aumentado.

En realizaciones ejemplares, las formulaciones descritas en el presente documento
5 tienen una opalescencia reducida y una separación de fases reducida, determinadas por métodos de observación visual, dispersión de luz, nefelometría y turbidimétricos.

A continuación se describen en detalle realizaciones, características y ventajas adicionales de las realizaciones, así como la estructura y el funcionamiento de las diversas realizaciones, haciendo referencia a los dibujos adjuntos.

10 EJEMPLOS

EJEMPLO 1 – FORMULACIÓN DE IgG1

MEDI8897 es un anticuerpo monoclonal IgG1 κ -YTE humano dirigido contra la proteína F de VRS. Se introdujeron tres sustituciones de aminoácidos (M252Y/S254T/T256E; denominadas YTE) en la región CH2 del dominio Fc para aumentar la semivida en suero de
15 MEDI8897. En las figuras 1 y 2 se proporciona información de secuencia para MEDI8897. Mediante cIEF, se determinó que el pI de MEDI8897 es de 6.4-6.7, encontrándose el pico principal a 6.4. El pI se solapa con el intervalo del tampón de formulación (5.5-6.5), lo que sugiere problemas potenciales con la fabricación, formulación y estabilidad de almacenamiento.

20 La estabilidad térmica de MEDI8897 se midió mediante calorimetría diferencial de barrido. Se observó que la Tm1 era de 61°C mientras que la Tm2 era de 82°C. La Tm1 de 61°C cumple con los criterios CDTP de Tm1 > 50°C.

- *Resumen de estabilidad*

Tras la recepción de MEDI8897 en el tampón de desarrollo por defecto (histidina 25
25 mM, sacarosa al 7%, pH 6.0), se observó separación de fases a de 2 a 8°C. La capa de sobrenadante tenía una concentración de proteína de 75 mg/ml mientras que la de la capa inferior era de 125 mg/ml. Tras el equilibrado a 25°C, desaparecieron las dos fases distintas y se observó una única fase. Se consideró que la separación de fases a de 2 a 8°C se debía al pI de MEDI8897, que es próximo al pH de la formulación de 6.0. Se inició un estudio
30 prospectivo para hallar un tampón de formulación más adecuado para la evaluación de estabilidad de MEDI8897, con el objetivo de unas condiciones que mantuviesen la solubilidad y evitasen la separación de fases de MEDI8897 a 100 mg/ml.

La formulación en el tampón de desarrollo por defecto (histidina 25 mM, sacarosa al 7%) en condiciones de pH < 5.9 o > 6.7 mitigaron la separación de fases. La adición de NaCl
35 75 mM al tampón de desarrollo entre pH 5.0 y 6.7 también mitigó la separación de fases. Finalmente, los tampones acetato y fosfato a valores de pH distantes del pI también mitigaron

la separación de fases. Basándose en estos estudios prospectivos y en el conocimiento previo de los mAb con pl dentro del espacio de formulación, se seleccionó para su evaluación un tampón de desarrollo alternativo (His/HisHCl 25 mM, NaCl 75 mM, sacarosa al 4%, PS80 al 0.02%, pH 6.0).

5 • *Estudios de kD*

Para la primera exploración de kD, se evaluaron todas las muestras en tampón base de histidina 25 mM, pH 5.5 a partir de 2-10 mg/ml a 25°C. Se seleccionó este tampón en lugar de a pH 6.0 ya que MEDI8897 es más soluble a pH 5.5, lo que facilita las mediciones de DLS, que son sensibles a las partículas insolubles. Se evaluaron excipientes iónicos, incluyendo arginina-HCl, lisina-HCl y NaCl a concentraciones de 10, 25, 50, 75 y 100 mM. Además, se evaluaron prolina, alanina, Na₂SO₄ e histidina a una concentración únicamente de 100 mM. Finalmente, se evaluó la sacarosa al 2, 4 y 6% para determinar si la sacarosa tiene influencia sobre las interacciones proteína-proteína. Se compararon todas las condiciones con un tampón de control (histidina 25 mm, pH 5.5).

15 Las muestras de control mostraron interacciones proteína-proteína distintas, aumentando el radio hidrodinámico de 6.2 a 7.8 a partir de 2-10 mg/ml. Arginina-HCl, lisina-HCl y NaCl mostraron una reducción de las interacciones proteína-proteína, comenzando a concentraciones de 25 mM, según se evidenció por la falta de aumento en el tamaño hidrodinámico a lo largo del intervalo de concentración de 2-10 mg/ml. No se observaron efectos adicionales entre 25 y 100 mM. A una concentración de 100 mM, la prolina y la alanina mostraron unas PPI similares al control, mientras que el Na₂SO₄ y la histidina mitigaron las PPI. Finalmente, la concentración de sacarosa no mostró impacto sobre las PPI. Estos datos ilustran que los excipientes cargados (Arg-HCl, Lys-HCl, histidina y Na₂SO₄) mitigan las interacciones proteína-proteína, mientras que los excipientes neutros (sacarosa, prolina, alanina) no mitigan las PPI. Por lo tanto, la adición de excipientes iónicos a pH 5.5 redujo la separación de fases a 100 mg/ml.

• *Evaluación de estabilidad a 40°C*

Basándose en la exploración de kD, se seleccionaron varias condiciones para la evaluación de estabilidad a 40°C. La tabla 11 resume las condiciones de formulación y las tasas de degradación en 1 mes observadas a 40°C.

Tabla 11 Tasas de estabilidad a 40°C, Exploración de formulación 1 - Exploración de excipientes

Número	Excipiente	Conc. (mM)	% Mon/mo	% Agr/mo	% Frag/mo
1	NaCl	25	-5.9	4.2	1.8
2	NaCl	75	-6.1	4.1	1.9

Tabla 11 Tasas de estabilidad a 40°C, Exploración de formulación 1 - Exploración de excipientes

Número	Excipiente	Conc. (mM)	% Mon/mo	% Agr/mo	% Frag/mo
3	NaCl	95	-5.4	3.5	1.9
4	NaCl	120	-5.4	3.5	1.9
5	Arg-HCl	25	-5.4	3.5	1.8
6	Arg-HCl	75	-4.8	2.8	2.0
7	Arg-HCl	95	-4.5	2.6	1.9
8	Arg-HCl	120	-4.8	2.8	2.0
9	Lys-HCl	25	-5.7	3.9	1.9
10	Lys-HCl	75	-5.0	2.7	2.3
11	Lys-HCl	95	-5.1	3.1	2.0
12	Lys-HCl	120	-4.9	2.9	2.0

El tampón base para este estudio fue histidina 25 mM, pH 6.0

Este estudio ilustra que la arginina y la lisina son más estabilizantes que el NaCl. Además, una concentración de 75 mM y superior parece estabilizar contra la agregación. Basándose en este estudio, se seleccionó la arginina como el excipiente compatible con la liofilización más estabilizante y se prosiguió con la misma para el conjunto de estudios siguiente.

• *Estabilidad del producto farmacológico en el ciclo de liofilización final / Material representativo*

La estabilidad se evaluó en el departamento de ciencias de la formulación para complementar los estudios capacitantes para obtener la clasificación de IND, ya que este material era el primer material representativo para completar la etapa de liofilización. Se recogieron datos de tres meses para la formulación después de la reconstitución de 100 mg/ml en L-histidina/monohidrato de clorhidrato de L-histidina 30 mM, clorhidrato de L-arginina 80 mM, sacarosa 120 mM, polisorbato 80 al 0.04% (p/v), pH 6.0. En la figura 3 se muestran los resultados. El almacenamiento a 2-8°C no mostró prácticamente ningún cambio durante el periodo de 3 meses, lo que confirma la idoneidad de la formulación y del ciclo de liofilización para uso clínico. Por lo tanto, estos datos demuestran que la formulación proporciona una estabilidad y solubilidad adecuadas y que es adecuada como formulación de ciclo 1.

Tabla 12 Estabilidad del producto farmacológico - Resumen de datos de 3 meses

Temperatura	HIAC (≥10 µm)	HIAC (≥25 µm)	Bioensayo	Tiempo de recon	VI	KF
2-8°C	216	108	97%	2 min	< STD1	1.3%

Tabla 12 Estabilidad del producto farmacológico - Resumen de datos de 3 meses

25 °C	522	90	97%	3 min	< STD1	1.4%
40 °C	126	0	90%	3 min	< STD2	1.7%

5 Todos los documentos, patentes, artículos de revistas y demás materiales citados en la presente solicitud se incorporan a la presente por referencia.

Aunque la presente invención se ha descrito en combinación con varias de sus realizaciones haciendo referencia a los dibujos adjuntos, se ha de sobreentender que diversos cambios y modificaciones pueden ser evidentes para los expertos en la técnica. Se ha de considerar que tales cambios y modificaciones quedan incluidos dentro del alcance de la presente invención según se define en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se alejen de dicho alcance.

la invención puede definirse adicionalmente por referencia a los siguientes párrafos numerados.

15 Párrafo 1. Una formulación que comprende:

- i. un anticuerpo monoclonal anti-VRS; y
- ii. un excipiente iónico;

20 en donde el anticuerpo monoclonal está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml o más (por ejemplo, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, a aproximadamente 175 mg/ml, a aproximadamente 165 mg/ml, a aproximadamente 150 mg/ml o aproximadamente 125 mg/ml) y el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mM y la formulación tiene un pH de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.5.

Párrafo 2. Una formulación según el párrafo 1, en donde el anticuerpo monoclonal tiene un pI en el intervalo de pH 6.4 a pH 7.5.

25 Párrafo 3. Una formulación según el párrafo 1 o el párrafo 2, en donde el anticuerpo monoclonal tiene un pI en el intervalo de aproximadamente pH 6.4.

Párrafo 4. Una formulación según uno cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo monoclonal IgG1.

30 Párrafo 5. Una formulación según uno cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el anticuerpo monoclonal tiene las secuencias de CDR de cadena ligera:

CDR-L1 de SEQ ID NO: 3

CDR-L2 de SEQ ID NO: 4

CDR-L3 de SEQ ID NO: 5

las secuencias de CDR de cadena pesada:

35 CDR-H1 de SEQ ID NO: 6

CDR-H2 de SEQ ID NO: 7

CDR-H3 de SEQ ID NO: 8.

Párrafo 6. Una formulación según uno cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el anticuerpo monoclonal tiene una secuencia de región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 9 y una secuencia de región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 10

5 Párrafo 7. Una formulación según uno cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el anticuerpo monoclonal tiene una secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 1 y una secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 2.

Párrafo 8. Una formulación según uno cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el anticuerpo monoclonal está presente en la formulación a una concentración de
10 aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 165 mg/ml.

Párrafo 9. Una formulación según el párrafo 8, en donde el anticuerpo monoclonal está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 100 mg/ml.

Párrafo 10. Una formulación según uno cualquiera de los párrafos anteriores, en donde la formulación tiene un pH en el intervalo de aproximadamente pH 5.7 a
15 aproximadamente pH 6.1.

Párrafo 11. Una formulación según el párrafo 10, en donde la formulación tiene un pH de aproximadamente pH 6.0.

Párrafo 12. Una formulación según uno cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el excipiente iónico es una sal.

20 Párrafo 13. Una formulación según el párrafo 12, en donde la sal es clorhidrato de arginina.

Párrafo 14. Una formulación según uno cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 75 mM a aproximadamente 100 mM.

25 Párrafo 15. Una formulación según el párrafo 14, en donde el excipiente iónico está presente a una concentración de aproximadamente 80 mM.

Párrafo 16. Una formulación según uno cualquiera de los párrafos anteriores, en donde la formulación comprende además un azúcar.

Párrafo 17. Una formulación según el párrafo 16, en donde el azúcar es sacarosa.

30 Párrafo 18. Una formulación según uno cualquiera de los párrafos 16 a 17, en donde el azúcar está presente a una concentración de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 140 mM.

Párrafo 19. Una formulación según el párrafo 18, en donde el azúcar está presente a una concentración de aproximadamente 120 mM.

35 Párrafo 20. Una formulación según uno cualquiera de los párrafos anteriores, en donde la formulación comprende además uno o más tampones.

Párrafo 21. Una formulación según el párrafo 20, en donde los uno o más tampones se seleccionan entre histidina, clorhidrato de histidina e histidina/clorhidrato de histidina.

5 Párrafo 22. Una formulación según el párrafo 21, en donde los uno o más tampones son L-histidina/monohidrato de clorhidrato de L-histidina.

Una formulación según uno cualquiera de los párrafos 20 a 23, en donde los uno o más tampones están presentes a una concentración de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 50 mM.

10 Párrafo 23. Una formulación según el párrafo 23, en donde los uno o más tampones están presentes a una concentración de aproximadamente 30 mM.

Párrafo 24. Una formulación según uno cualquiera de los párrafos anteriores, en donde la formulación comprende además un tensioactivo.

Párrafo 25. Una formulación según el párrafo 25, en donde el tensioactivo se un polisorbato.

15 Párrafo 26. Una formulación según el párrafo 26, en donde el tensioactivo es polisorbato-80.

Párrafo 27. Una formulación según uno cualquiera de los párrafos 25 a 27, en donde el tensioactivo está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente el 0.001 % (p/v) a aproximadamente el 0.07 % (p/v).

20 Párrafo 28. Una formulación según el párrafo 28, en donde el tensioactivo está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente el 0.02% (p/v).

Párrafo 29. Una formulación según uno cualquiera de los párrafos anteriores, en donde la formulación comprende además uno o más excipientes adicionales, incluyendo, por ejemplo, uno o más azúcares, sales, aminoácidos, polioles, agentes quelantes, emulsionantes y/o conservantes.

25 Párrafo 30. Una formulación según uno cualquiera de los párrafos 1 a 29, que es una formulación farmacéutica.

Párrafo 31. Una formulación farmacéutica según el párrafo 30 para su uso como medicamento.

30 Párrafo 32. Una formulación farmacéutica según el párrafo 31 para su uso en el tratamiento de una enfermedad.

Párrafo 33. Un método para tratar o prevenir una enfermedad en un sujeto que comprende administrar una formulación farmacéutica según el párrafo 31 al sujeto.

35 Párrafo 34. Un anticuerpo monoclonal aislado que tiene las secuencias de CDR de cadena ligera:

CDR-L1 de SEQ ID NO: 3

CDR-L2 de SEQ ID NO: 4

CDR-L3 de SEQ ID NO: 5

las secuencias de CDR de cadena pesada:

CDR-H1 de SEQ ID NO: 6

5 CDR-H2 de SEQ ID NO: 7

CDR-H3 de SEQ ID NO: 8.

Párrafo 35. Un anticuerpo monoclonal aislado según el párrafo 35, en donde el anticuerpo monoclonal tiene una secuencia de región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 9 y una secuencia de región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 10.

10 Párrafo 36. Un anticuerpo monoclonal aislado según el párrafo 35 o el párrafo 36, en donde el anticuerpo monoclonal tiene una secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 1 y una secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 2.

Párrafo 37. Un anticuerpo monoclonal aislado según uno cualquiera de los párrafos 35 a 37, en donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1.

15 Párrafo 38. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo aislado como se ha definido en uno cualquiera de los párrafos 35 a 38.

Párrafo 39. Un anticuerpo monoclonal aislado según uno cualquiera de los párrafos 35 a 38 o una composición farmacéutica según el párrafo 39 para su uso como medicamento.

20 Párrafo 40. Un anticuerpo monoclonal aislado según uno cualquiera de los párrafos 35 a 38 o una composición farmacéutica según el párrafo 39 para su uso en el tratamiento de una enfermedad.

Párrafo 41. Un método para tratar o prevenir una enfermedad en un sujeto que comprende administrar un anticuerpo monoclonal aislado según uno cualquiera de los párrafos 35 a 38 o una composición farmacéutica según el párrafo 39 al sujeto.

25 Párrafo 42. Una torta liofilizada que puede reconstituirse usando únicamente agua estéril en una formulación como se ha definido en uno cualquiera de los párrafos 1 a 31.

Párrafo 43. Una composición que puede liofilizarse para formar una torta liofilizada, en donde la torta liofilizada puede reconstituirse usando únicamente agua estéril en una formulación como se ha definido en uno cualquiera de los párrafos 1 a 31.