

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Una formulación que comprende: alrededor de 5-300 mg/ml de un anticuerpo anti-LAG3 o fragmento de unión al antígeno del mismo,
uno o más de un excipiente seleccionado del grupo que consiste en histidina, aspartato, glutamina, glicina, prolina, metionina, arginina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
NaCl, KCl, LiCl, CaCl₂, MgCl₂, ZnCl₂, y FeCl₂, a una concentración total de 10-1000 mM, y
un amortiguador a pH alrededor de 5-8.
2. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 1, que comprende el anticuerpo anti-LAG3 o fragmento de unión al antígeno del mismo a una concentración de 10-250 mg/ml y comprende una región variable de la cadena ligera que comprende CDRL1 de SEQ ID NO: 39, CDRL2 de SEQ ID NO: 40, CDRL3 de SEQ ID NO: 41 y una región variable de la cadena pesada que comprende CDRH1 de SEQ ID NO: 42, CDRH2 de SEQ ID NO: 59, CDRH3 de SEQ ID NO: 44,
uno o más de un excipiente seleccionado del grupo que consiste de histidina, aspartato, glutamina, glicina, prolina, metionina, arginina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
NaCl, KCl, LiCl, a una concentración total de 15-300 mM, y
un amortiguador a pH alrededor de 5,0-6,5.
3. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde el excipiente es L-arginina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a una concentración de 15-250 mM.
4. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde el excipiente es L-arginina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a una concentración de 40-100 mM.
5. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde los excipientes son NaCl y L-arginina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del mismo con una concentración total de 20-250 mM.
6. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde el excipiente es NaCl, KCl o LiCl a alrededor de 40-150 mM.

7. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde el excipiente es L-histidina, L-aspartato, L-glutamina, o L-glicina a alrededor de 15-200 mM.
8. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde el excipiente es L-histidina a alrededor de 40-100 mM.
9. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 en donde el amortiguador es un amortiguador de histidina, un amortiguador de acetato o un amortiguador de citrato.
10. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde el amortiguador tiene una concentración de alrededor de 1-300 mM.
11. La formulación de acuerdo con cualquiera de Reivindicaciones 1 a 10 que además comprende un azúcar o poliol, y un tensioactivo no iónico, o una combinación de los mismos.
12. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde el azúcar es un disacárido no reductor.
13. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 12, en donde el azúcar es trehalosa o sacarosa, o una combinación de las mismas.
14. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde el poliol se selecciona del grupo que consiste en manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol.
15. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 14, en donde el azúcar o poliol se encuentra en una concentración de alrededor de 10-200 mg/ml.
16. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde el tensioactivo no iónico es un polisorbato.
17. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, que además comprende un tensioactivo seleccionado de polisorbato 20 y polisorbato 80, y un azúcar seleccionado de sacarosa y trehalosa, o una combinación de las mismas.
18. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, que además comprende alrededor de 10-250 mg/ml de sacarosa, trehalosa, manitol, sorbitol, polietilenglicol o glicerol; alrededor de 0,005-2,0 mg/ml de polisorbato 80 o 20; y alrededor de 3-300 mM de amortiguador de L-histidina, acetato o citrato a pH alrededor de 5,0 -6,5.

19. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, que además comprende alrededor de 30-120 mg/ml de sacarosa o trehalosa; alrededor de 0,05-1,5 mg/ml de polisorbato 80 o 20; y alrededor de 3-150 mM de amortiguador de L-histidina, acetato o citrato a pH alrededor de 5,0 -6,5.
20. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, que además comprende alrededor de 50-90 mg/ml de sacarosa o trehalosa; alrededor de 0,05-1,0 mg/ml de polisorbato 80; y alrededor de 5-30 mM de amortiguador de L-histidina, acetato o citrato a pH alrededor de 5,0 -6,5.
21. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 11, que comprende alrededor de 20-220 mg/ml del anticuerpo anti-LAG3; alrededor de 50-90 mg/ml de sacarosa o trehalosa; alrededor de 0,05-1,0 mg/ml de polisorbato 80 o 20; alrededor de 5-20 mM de amortiguador de L-histidina, acetato o citrato a pH alrededor de 5,0 - 6,5; y alrededor de 40-150 mM de L-arginina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
22. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 11, que comprende alrededor de 20-220 mg/ml del anticuerpo anti-LAG3; alrededor de 20-200 mg/ml de glicerol, sorbitol o PEG400; alrededor de 0,05-1,0 mg/ml de polisorbato 80 o 20; alrededor de 3-150 mM de amortiguador de L-histidina, acetato o citrato a pH alrededor de 5,0 - 6,5; y alrededor de 40-150 mM de L-arginina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
23. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, que comprende alrededor de 20-220 mg/ml del anticuerpo anti-LAG3; alrededor de 20-150 mM de L-glutamina, L-glicina, L-prolina o L-metionina; alrededor de 0,05-1,0 mg/ml de polisorbato 80 o 20; alrededor de 3-150 mM de amortiguador de L-histidina, acetato o citrato a pH alrededor de 5,0 - 6,5; y alrededor de 40-150 mM de L-arginina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
24. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, que comprende alrededor de 20-220 mg/ml del anticuerpo anti-LAG3; alrededor de 0,05-1,0 mg/ml de polisorbato 80 o 20; alrededor de 3-150 mM de amortiguador de L-histidina, acetato o citrato a pH alrededor de 5,0 - 6,5; y alrededor de 40-150 mM de NaCl o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
25. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 24, que además comprende 3-150 mM de L-metionina.
26. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 24, que además comprende 5-70 mM de L-metionina.

27. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, que comprende alrededor de 25 mg/ml del anticuerpo anti-LAG3; alrededor de 50 mg/ml de sacarosa; alrededor de 0,2 mg/ml de polisorbato 80; alrededor de 10 mM de amortiguador de L-histidina a pH alrededor de 5,8; alrededor de 70 mM de L-arginina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y alrededor de 10 mM de L-metionina.
28. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, que comprende alrededor de 25 mg/ml del anticuerpo anti-LAG3; alrededor de 50 mg/ml de sacarosa; alrededor de 0,2 mg/ml de polisorbato 80; alrededor de 10 mM de amortiguador de L-histidina a pH alrededor de 5,8-6,0; alrededor de 70 mM de L-arginina o L-arginina-HCl.
29. La formulación de acuerdo con cualquiera de Reivindicaciones 1 a 28 que es una formulación líquida.
30. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28 que se congela hasta al menos por debajo de -70 °C.
31. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28 que es una solución reconstituida a partir de una formulación liofilizada.
32. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 31, en donde, a 5 °C, el % de monómero del anticuerpo anti-LAG3 es ≥ 95 % después de 3 meses, como se determinó mediante cromatografía de exclusión por tamaño.
33. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 32, en donde, a 5 °C, el % de variante ácida del anticuerpo anti-LAG3 es menor de 15 % luego de 3 meses, como se determinó mediante cromatografía de intercambio iónico.
34. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 33, en donde el anticuerpo anti-LAG3 o fragmento de unión al antígeno comprende: una región variable de cadena ligera de la secuencia de SEQ ID NO: 37 y una región variable de cadena pesada de la secuencia de SEQ ID NO: 58.
35. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 33, en donde el anticuerpo anti-LAG3 comprende una secuencia de la cadena ligera de SEQ ID NO: 35 y una secuencia de la cadena pesada de SEQ ID NO: 57.
36. La formulación de acuerdo con cualquiera de Reivindicaciones 1 a 35 que además comprende un anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

37. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 36, en donde la relación molar del anticuerpo anti-LAG3 y el anticuerpo anti-PD-1 es 1:1.

38. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 36, en donde la relación molar del anticuerpo anti-LAG3 y el anticuerpo anti-PD-1 es 1:1, 2:1, 3:1 o 3,5:1.

39. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 36 a 38, en donde el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una región variable ligera que comprende CDRL1 de SEQ ID NO: 1, CDRL2 de SEQ ID NO: 2, y CDRL3 de SEQ ID NO: 3, y una región variable de la cadena pesada que comprende CDRH1 de SEQ ID NO: 6, CDRH2 de SEQ ID NO: 7, y CDRH3 de SEQ ID NO: 8.

40. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 39, en donde el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 9 y una región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 4.

41. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 39, en donde el anticuerpo anti-PD-1 comprende una secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 10 y una secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 5.

42. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 36 a 41 que comprende: alrededor de 10-120 mg/ml del anticuerpo anti-LAG3 o fragmento de unión al antígeno del mismo y alrededor de 10-120 mg/ml del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

43. Una formulación que comprende: un anticuerpo anti-LAG3 o fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende una región variable de cadena ligera que comprende CDRL1 de SEQ ID NO: 39, CDRL2 de SEQ ID NO: 40, CDRL3 de SEQ ID NO: 41, y una región variable de cadena pesada que comprende CDRH1 de SEQ ID NO: 42, CDRH2 de SEQ ID NO: 59, CDRH3 de SEQ ID NO: 44,

un anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende una región variable de cadena ligera que comprende CDRL1 de SEQ ID NO: 1, CDRL2 de SEQ ID NO: 2, CDRL3 de SEQ ID NO: 3, y una región variable de cadena pesada que comprende CDRH1 de SEQ ID NO: 6, CDRH2 de SEQ ID NO: 7, y CDRH3 de SEQ ID NO: 8,

L-arginina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a una concentración de 25-250 mM, y un amortiguador a pH alrededor de 5-8.

44. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 43, en donde el anticuerpo anti-LAG3 o fragmento de unión a antígeno comprende: una secuencia de región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 37 y una secuencia de región variable de cadena pesada de SEQ

ID NO: 58 y el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 9 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 4.

45. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 43, en donde el anticuerpo anti-LAG3 comprende una secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 35 y una secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 57, y el anticuerpo anti-PD-1 comprende una secuencia de la cadena pesada de SEQ ID NO: 10 y una secuencia de la cadena ligera de SEQ ID NO: 5.

46. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 43 a 45 que comprende alrededor de 10-120 mg/ml del anticuerpo anti-LAG3; alrededor de 10-120 mg/mL del anticuerpo anti-PD-1; alrededor de 30-120 mg/ml de un disacárido no reductor; alrededor de 0,05-2,0 mg/ml de polisorbato 80 o 20; un amortiguador a pH alrededor de 5,0 - 6,5; y alrededor de 40-150 mM de L-arginina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

47. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 43 a 45 que comprende alrededor de 10-30 mg/ml del anticuerpo anti-LAG3; alrededor de 10-30 mg/ml del anticuerpo anti-PD-1; alrededor de 50-90 mg/ml de sacarosa o trehalosa; alrededor de 0,05-1,0 mg/ml de polisorbato 80 o 20; alrededor de 3-30 mM de amortiguador de histidina a pH alrededor de 5,0 - 6,5; y alrededor de 40-100 mM de L-arginina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

48. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 43 a 47, que además comprende alrededor de 3-100 mM de L-metionina.

49. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 43 a 47, que además comprende alrededor de 5-15 mM de L-metionina.

50. La formulación de cualquiera de las Reivindicaciones 43 a 45 que comprende aproximadamente 10 mg/mL del anticuerpo anti-LAG3; aproximadamente 10 mg/mL del anticuerpo anti-PD-1; aproximadamente 50 mg/mL de sacarosa; aproximadamente 0.2 mg/mL de polisorbato 80; aproximadamente 10 mM de amortiguador de histidina a pH de aproximadamente 5.8; aproximadamente 70 mM L-arginina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y aproximadamente 10 mM de L-metionina.

51. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 43 a 45, que comprende: alrededor de 10-30 mg/ml del anticuerpo anti-LAG3; alrededor de 10-30 mg/ml del anticuerpo anti-PD-1; alrededor de 50 mg/ml de sacarosa; alrededor de 0,2 mg/ml de polisorbato 80; alrededor de 10 mM de amortiguador de histidina a pH alrededor de 5,8;

alrededor de 70 mM de L-arginina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y alrededor de 10 mM de L-metionina.

52. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 43 a 51, en donde, a 5 °C, el % de monómero del anticuerpo anti-LAG3 es $\geq 95\%$ después de 3 meses, como se determinó mediante cromatografía de exclusión por tamaño.

53. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 43 a 52, en donde, a 5 °C, el % de variante ácida del anticuerpo anti-LAG3 es menor de 15% luego de 3 meses, como se determinó mediante cromatografía de intercambio iónico.

54. Un recipiente o dispositivo de inyección que comprende la formulación de cualquiera de las Reivindicaciones 1-53.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- El presente Capítulo Reivindicatorio reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente;
- se elimina la Reivindicación 54;
- se introduce la nueva Reivindicación 50 lo que encuentra soporte en la página 46 del Capítulo Descriptivo;
- las nuevas Reivindicaciones 51 a 54 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 50 a 53;
- en la Reivindicación 5 se elimina la expresión “*una combinación de*”;
- en la Reivindicación 47 y la nueva Reivindicación 51 se modifica la concentración de los anticuerpos a “*10-30 mg/mL*” lo que encuentra soporte en las páginas 54 y 55 del Capítulo Descriptivo.