

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende:

5 (a) un anticuerpo monoclonal que comprende una región variable de cadena pesada madura que comprende tres CDR de la SEQ ID NO:61 y una región variable de cadena ligera madura que comprende tres CDR de la SEQ ID NO:70, salvo por que cada una de las posiciones H52 y L26 según la numeración de Kabat puede ser independientemente N o S, o un anticuerpo monoclonal que comprende una región variable de cadena pesada madura que comprende tres CDR de SEQ ID NO:1 y una región variable de cadena ligera madura que
10 comprende tres CDR de SEQ ID NO:16, en donde el anticuerpo se encuentra presente a una concentración dentro del intervalo de alrededor de 25 mg/mL a alrededor de 75 mg/mL;

(b) un amortiguador presente a una concentración de alrededor de 20 mM, en donde el amortiguador es citrato, histidina, fosfato o succinato;

15 (c) un azúcar presente a una concentración dentro del intervalo de alrededor de 205 mM a alrededor de 260 mM, en donde el azúcar es sacarosa o trehalosa o, si el azúcar se encuentra ausente, hay alrededor de 160 mM de arginina presente, y

(d) un tensioactivo presente a una concentración dentro del intervalo de alrededor de 0,01 % a alrededor de 1 % en peso;

20 en donde la formulación se caracteriza por un pH dentro del intervalo de alrededor de 5,0 a alrededor de 6,5; siempre que:

(i) si hay amortiguador de histidina o succinato presente, el pH es alrededor de 6,0;

(ii) si hay amortiguador de fosfato presente, el pH es alrededor de 6,5; y

(iii) si hay histidina y trehalosa presentes el tensioactivo es

25 a. PS80; o

b. PS20, siempre que si hay PS20 presente, también haya presente alrededor de 25 mM de L-arginina.

30 2. La formulación de la reivindicación 1, en donde el amortiguador es histidina, el azúcar es sacarosa y el tensioactivo es PX188.

3. La formulación de la reivindicación 1, que comprende:

- (a) citrato 20 mM, trehalosa 230 mM y PS20 al 0,02 % p/p a pH 5;
- (b) histidina 20 mM, sacarosa 230 mM y PS20 al 0,02 % p/p;
- (c) fosfato 20 mM, sacarosa 230 mM y PS20 al 0,02 % p/p a pH 6,5;
- (d) citrato 20 mM, sacarosa 230 mM y PS20 al 0,02 % p/p a pH 6,5;
- (e) histidina 20 mM, trehalosa 230 mM y PS80 al 0,02 % p/p;
- (f) histidina 20 mM, PS20 al 0,02 % p/p y L-arginina 160 mM;
- (g) histidina 20 mM, sacarosa 240 mM y PX188 al 0,04 % p/p;
- (h) succinato 20 mM, sacarosa 240 mM y PS20 al 0,02 % p/p a un pH de 6,0; o
- (i) histidina 20 mM, trehalosa 205 mM, PS20 al 0,02 % p/p y L-arginina 25 mM.

5

10

4. La formulación de la reivindicación 3, en donde la formulación consiste básicamente en el anticuerpo y alrededor de:

- (a) citrato 20 mM, trehalosa 230 mM y PS20 al 0,02 % p/p a pH 5;
- (b) histidina 20 mM, sacarosa 230 mM y PS20 al 0,02 % p/p;
- (c) fosfato 20 mM, sacarosa 230 mM y PS20 al 0,02 % p/p a pH 6,5;
- (d) citrato 20 mM, sacarosa 230 mM y PS20 al 0,02 % p/p a pH 6,5;
- (e) histidina 20 mM, trehalosa 230 mM y PS80 al 0,02 % p/p;
- (f) histidina 20 mM, PS20 al 0,02 % p/p y L-arginina 160 mM;
- (g) histidina 20 mM, sacarosa 240 mM y PX188 al 0,04 % p/p;
- (h) succinato 20 mM, sacarosa 240 mM y PS20 al 0,02 % p/p a un pH de 6,0; o
- (i) histidina 20 mM, trehalosa 205 mM, PS20 al 0,02 % p/p y L-arginina 25 mM..

15

20

5. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada madura que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:65, y una región variable de cadena ligera madura que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:76.

25

6. La formulación de la reivindicación 5, en donde la formulación consiste básicamente en el anticuerpo a alrededor de 50 mg/ml, y alrededor de 20 mM de histidina, alrededor de 240 mM de sacarosa y alrededor de 0,04 % p/p de PX188.

7. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo humanizado, quimérico o chapeado.

30

8. La formulación de la reivindicación 7, en donde la región variable de cadena pesada madura tiene una secuencia de aminoácidos que comprende cualquiera de las SEQ ID

NO:64-66 y la región variable de cadena ligera madura tiene una secuencia de aminoácidos que comprende cualquiera de las SEQ ID NO:74-76.

9. La formulación de la reivindicación 7, en donde la región variable de cadena pesada madura tiene una secuencia de aminoácidos que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 5-12 y la región variable de cadena ligera madura tiene una secuencia de aminoácidos que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 19-23.

10. La formulación de la reivindicación 8, en donde la región variable de cadena pesada madura tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO:65 y la región variable de cadena ligera madura tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO:76.

11. La formulación de la reivindicación 9, en donde la región variable de cadena pesada madura tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO:11 y la región variable de cadena ligera madura tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO:19.

12. El anticuerpo humanizado de cualquiera de las reivindicaciones 7-11, en donde la región variable de cadena pesada madura se fusiona a una región constante de cadena pesada y la región variable de la cadena ligera madura se fusiona a una región constante de cadena ligera.

13. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 12, en donde la región variable de cadena pesada madura se fusiona a una región constante de cadena pesada que tiene la secuencia de SEQ ID NO:103 siempre que la lisina de extremo C pueda estar ausente y/o la región variable de cadena ligera madura se fusiona a una región constante de cadena ligera que tiene la SEQ ID NO:104 o 105.

14. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo monoclonal se encuentra presente a una concentración de alrededor de 50 mg/mL.

15. Una formulación liofilizada de un anticuerpo, que comprende

(a) un anticuerpo monoclonal que comprende una región variable de cadena pesada madura que comprende tres CDR de SEQ ID NO:61 y una región variable de cadena ligera madura que comprende tres CDR de SEQ ID NO:70, salvo por que cada una de las posiciones H52 y L26 según la numeración de Kabat puede ser independientemente N o S, o un anticuerpo monoclonal que comprende una región variable de cadena pesada madura que comprende tres

CDR de SEQ ID NO:1 y una región variable de cadena ligera madura que comprende tres CDR de SEQ ID NO:16;

- (b) histidina;
- (c) un azúcar/poliol; y
- (d) un poloxámero.

16. La formulación liofilizada de la reivindicación 15 preparada mediante la liofilización de la formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45.

17. La formulación liofilizada de la reivindicación 15, que se puede reconstituir con agua a un pH de entre alrededor de 5,5 y alrededor de 6,5.

18. Un método de reconstitución de la formulación liofilizada de cualquiera de las reivindicaciones 15-17 que comprende:

combinar la formulación liofilizada con agua estéril para producir una formulación líquida.

19. Una forma liofilizada estéril de una formulación de anticuerpo en un frasco de 20 ml que consiste básicamente en:

- (i) un anticuerpo en un intervalo de alrededor de 225-275 mg;
- (ii) histidina en un intervalo de alrededor de 15-19 mg;
- (iii) poloxámero PX188 en un intervalo de alrededor de 2-2,5 mg; y
- (iv) sacarosa en un intervalo de alrededor de 400-490 mg;

en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal que comprende una región variable de cadena pesada madura que comprende tres CDR de SEQ ID NO:61 y una región variable de cadena ligera madura que comprende tres CDR de SEQ ID NO:70, salvo por que cada una de las posiciones H52 y L26 según la numeración de Kabat puede ser independientemente N o S, o un anticuerpo monoclonal que comprende una región variable de cadena pesada madura que comprende tres CDR de SEQ ID NO:1 y una región variable de cadena ligera madura que comprende tres CDR de SEQ ID NO:16.

20. La forma liofilizada de la reivindicación 19, en donde el frasco tiene contenidos que consisten básicamente en:

- (i) alrededor de 250 mg del anticuerpo;
- (ii) alrededor de 16,8 mg de L-histidina;
- (iii) alrededor de 2,2 mg de poloxámero PX188; y

(iv) alrededor de 445,3 mg de sacarosa.

21. La forma liofilizada de la reivindicación 19 o 20, en donde la región variable de cadena pesada madura tiene una secuencia de aminoácidos que comprende cualquiera de las SEQ ID NO:64-66 y la región variable de cadena ligera madura tiene una secuencia de aminoácidos que comprende cualquiera de las SEQ ID NO:74-76.

22. La forma liofilizada de la reivindicación 19 o 20, en donde la región variable de cadena pesada madura tiene una secuencia de aminoácidos que comprende cualquiera de las SEQ ID NO:5-12 y la región variable de cadena ligera madura tiene una secuencia de aminoácidos que comprende cualquiera de las SEQ ID NO:19-23.

23. La forma liofilizada de la reivindicación 19 o 20, en donde la región variable de cadena pesada madura tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO:65 y la región variable de cadena ligera madura tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO:76.

24. La forma liofilizada de la reivindicación 19 o 20, en donde la región variable de cadena pesada madura tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO:11 y la región variable de cadena ligera madura tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO:19.

25. La forma liofilizada de la reivindicación 19 o 20, en donde la región variable de cadena pesada madura se fusiona con una región constante de cadena pesada que tiene la secuencia de la SEQ ID NO:103 siempre que la lisina de extremo C pueda estar ausente y/o la región variable de cadena ligera madura se fusiona con una región constante de cadena ligera que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 104 o 105.

26. La forma liofilizada de la reivindicación 19 o 20, en donde la cadena pesada madura tiene la secuencia de la SEQ ID NO:82, salvo por que la lisina de extremo C puede estar ausente, y la cadena ligera madura tiene la secuencia de la SEQ ID NO:86.

27. Un método para preparar la forma liofilizada de cualquiera de las reivindicaciones 19-26, que comprende:

(i) reconstituir la formulación de anticuerpo a un volumen de alrededor de 5,0 mL con agua estéril, y

(ii) diluir la formulación de anticuerpo reconstituida de la etapa (i) en solución salina normal.

28. Una formulación reconstituida que resulta de la reconstitución de la formulación liofilizada de cualquiera de las reivindicaciones 15-27.

29. La formulación reconstituida de la reivindicación 28 que comprende el anticuerpo a una concentración de alrededor de 50 mg/mL, el amortiguador de histidina a una
5 concentración de alrededor de 20 mM, poloxámero a una concentración de alrededor de 0,04 % en peso y a pH de alrededor de 6,0.