

**FORMULACIONES DE ANTICUERPOS ANTI-TSLP HUMANOS Y MÉTODOS DE
TRATAMIENTO DE UNA ENFERMEDAD INFLAMATORIA
REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los EE. UU. N.º 62/976,007, presentada el 13 de febrero de 2020, y la Solicitud de Patente Provisional de los EE. UU. N.º 63/148,105, presentada el 10 de febrero de 2021, incorporada en el presente documento como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA DIVULGACIÓN

La divulgación se refiere a anticuerpos monoclonales anti-TSLP humanos, que incluyen formulaciones acuosas de concentración elevada de tezepelumab y biosimilares del mismo.

**INCORPORACIÓN A MODO DE REFERENCIA DEL MATERIAL PRESENTADO POR VÍA
ELECTRÓNICA**

Se incorpora a modo de referencia en su totalidad un listado de secuencias de nucleótidos/aminoácidos de lectura informática, que se presenta junto con el presente documento y se identifica de la siguiente manera: Archivo ASCII (texto) de 9911 bytes denominado "54250_Seqlisting.txt"; creado el 11 de febrero de 2021.

ANTECEDENTES

Breve descripción de la tecnología relacionada

En un ensayo clínico controlado por placebo, doble ciego, aleatorizado en fase 2 reciente, se administró tezepelumab (también conocido como AMG 157 y MED9929) a seres humanos a dosis que varían entre 70 mg y 280 mg. Los sujetos que recibieron tezepelumab demostraron tasas más bajas de exacerbaciones de asma clínicamente importantes que aquellos que recibieron placebo.

El aumento de las concentraciones de proteína en formulaciones de fármacos puede provocar problemas. Por ejemplo, las formulaciones que comprenden concentraciones altas de proteína pueden conducir a la agregación que da como resultado la formación de especies de alto peso molecular (HMWS, por sus siglas en inglés). Las HMWS pueden ser especialmente preocupantes en algunas formulaciones de proteínas. La agregación también puede afectar potencialmente a la biodisponibilidad subcutánea y a la farmacocinética de una proteína terapéutica y también puede provocar una pérdida de bioactividad y un aumento de la inmunogenicidad de la proteína. Las formulaciones de proteínas de concentración alta pueden dar como resultado una viscosidad elevada que puede afectar negativamente al llenado y a la administración del medicamento.

Por tanto, existe una necesidad en la técnica de formulaciones de concentración alta de tezepelumab con viscosidad reducida, estabilidad alta y bajos niveles de agregación.

SUMARIO

En la presente se proporcionan por primera vez datos que demuestran los efectos reductores de la viscosidad de determinados excipientes para la formulación de anticuerpos de concentración alta. Los datos respaldan los efectos reductores de la viscosidad de los aminoácidos básicos, o de una sal de los mismos, así como de las sales de calcio o de las sales de magnesio. Los datos también respaldan la estabilidad de dichas formulaciones de anticuerpos de concentración alta.

En consecuencia, la presente divulgación proporciona una composición, por ejemplo, una composición acuosa, que comprende (a) un anticuerpo anti-TSLP a una concentración mayor que aproximadamente 140 mg/ml, (b) un tensioactivo y (c) al menos un aminoácido básico o una sal del mismo. También se contempla una composición acuosa, que comprende (a) un anticuerpo anti-TSLP a una concentración mayor que aproximadamente 140 mg/mL, (b) un tensioactivo, y (c) al menos un aminoácido básico o una sal del mismo, donde la composición comprende de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 200 mM de aminoácido básico o una sal del mismo. En modalidades de ejemplo, el aminoácido básico es arginina. Opcionalmente, la sal es una sal orgánica de arginina. En diversos aspectos, la sal de arginina es acetato de arginina, aspartato de arginina, glutamato de arginina, glicolato de arginina, lactato de arginina, metanosulfonato de arginina, propionato de arginina o una combinación de los mismos. En modalidades de ejemplo, el aminoácido básico es histidina. Opcionalmente, la sal es una sal orgánica de histidina. En aspectos de ejemplo, la sal de histidina es acetato de histidina, aspartato de histidina, glutamato de histidina, glicolato de histidina, lactato de histidina, metanosulfonato de histidina, propionato de histidina o una combinación de los mismos. En diversas modalidades, el aminoácido básico es lisina. Opcionalmente la sal es una sal orgánica de lisina. En diversos aspectos, la sal de lisina es acetato de lisina, aspartato de lisina, glutamato de lisina, glicolato de lisina, lactato de lisina, metanosulfonato de lisina, propionato de lisina o una combinación de los mismos.

La presente divulgación también proporciona una composición, por ejemplo, una composición acuosa, que comprende (a) un anticuerpo anti-TSLP a una concentración mayor que aproximadamente 140 mg/ml, (b) un tensioactivo y (c) al menos una sal de calcio o sal de magnesio. También se contempla una composición acuosa, que comprende (a) un anticuerpo anti-TSLP a una concentración mayor que aproximadamente 140 mg/mL, (b) un tensioactivo, y (c) al menos una sal de calcio o sal de magnesio, donde la composición comprende de aproximadamente 15 mM a aproximadamente 150 mM de sal de calcio o una sal de magnesio. En aspectos de ejemplo, la sal de calcio o la sal de magnesio comprende un contraión que carece de cloruro. Opcionalmente, el contraión es acetato, aspartato, glutamato, glicolato, lactato, metanosulfonato, propionato o una combinación de los mismos. En diversos aspectos, la sal de calcio es acetato de calcio, aspartato de calcio, glutamato de calcio, glicolato de calcio, lactato de calcio, metanosulfonato de calcio, propionato de calcio o una combinación de los

mismos. En modalidades de ejemplo, la sal de magnesio es acetato de magnesio, aspartato de magnesio, glutamato de magnesio, glicolato de magnesio, lactato de magnesio, metanosulfonato de magnesio, propionato de magnesio o una combinación de los mismos. En diversas modalidades, la composición que se desvela en la presente comprende de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 150 mM de aminoácido básico o una sal del mismo o de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 150 mM de sal de calcio o sal de magnesio.

En diversos aspectos, la composición que se desvela en la presente comprende adicionalmente N-acetil arginina (NAR), N-acetil lisina, metionina, glicina, prolina, acetato de sodio, acetato de tris, una sal de histidina o una sal de calcio, opcionalmente, en una cantidad de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 150 mM o de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 250 mM. En diversos aspectos, la composición que se desvela en la presente comprende (i) una sal de arginina y (ii) NAR y/o metionina. En diversos aspectos, la sal de arginina es glutamato de arginina. En diversas modalidades, la composición que se desvela en la presente comprende (i) una sal de calcio y (ii) NAR y/o metionina. En aspectos de ejemplo, la sal de calcio es glutamato de calcio. En aspectos de ejemplo, la composición que se desvela en la presente comprende el anticuerpo anti-TSLP a una concentración de aproximadamente 160 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, opcionalmente, de aproximadamente 160 mg/ml a aproximadamente 225 mg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 170 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, opcionalmente, de aproximadamente 175 mg/ml a aproximadamente 185 mg/ml, por ejemplo, 180 mg/ml. En modalidades de ejemplo, la composición que se desvela en la presente tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 6.75, opcionalmente, de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 6.0. En aspectos de ejemplo, la viscosidad de la composición que se desvela en la presente es menor que 100 cP a 23 °C, 1000s⁻¹, opcionalmente, menor que 75 cP a 23 °C, 1000s⁻¹, por ejemplo, menor que 60 cP o menor que 50 cP.

La composición que se desvela en la presente en modalidades de ejemplo comprende un tensioactivo que es anfipático y/o no iónico. En diversos aspectos, el tensioactivo es un polisorbato, por ejemplo, polisorbato 20 o polisorbato 80 o una mezcla de los mismos. Opcionalmente, el tensioactivo está presente a una concentración menor que o de aproximadamente 0.005 % (p/v) a aproximadamente 0.015 % (p/v), opcionalmente, aproximadamente 0.010 % (p/v) $\pm$ 0.0025 % (p/v) de tensioactivo, por ejemplo, aproximadamente 0.005 % (p/v), 0.010 % (p/v) o 0.015 % (p/v) de tensioactivo.

En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 25-190 mM de base de arginina y 25-200 mM de ácido glutámico. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 140 mM de base de arginina y 150 mM de ácido glutámico. En diversas modalidades, la composición acuosa que comprende arginina y glutamato comprende prolina

desde 0 hasta 250 mM. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 80 mM de base de arginina, 85 mM de ácido glutámico y 100 mM de L-Prolina. En diversas modalidades, la composición acuosa que comprende arginina y glutamato, y opcionalmente prolina, comprende el 0.01% (p/v) de polisorbato 80. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 140 mM de base de arginina, 150 mM de ácido glutámico, el 0.01% (p/v) de polisorbato 80. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 80 mM de base de arginina, 85 mM de ácido glutámico, 100 mM de L-Prolina, el 0.01% (p/v) de polisorbato 80.

En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 10-125 mM de base de arginina y 25-225 mM de ácido glutámico. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 95 mM de base de arginina y 170 mM de ácido glutámico. En diversas modalidades, la composición acuosa que comprende arginina y glutamato comprende prolina desde 0 hasta 220 mM. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 50 mM de base de arginina, 95 mM de ácido glutámico y 85 mM de L-Prolina. En diversas modalidades, la composición acuosa que comprende arginina y glutamato comprende el 0.01% (p/v) de polisorbato 80. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 95 mM de base de arginina, 170 mM de ácido glutámico, el 0.01% (p/v) de polisorbato 80. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 50 mM de base de arginina, 95 mM de ácido glutámico, 85 mM de L-Prolina, el 0.01% (p/v) de polisorbato 80.

En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 15-130 mM de calcio y 30-300 mM de glutamato. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 100 mM de calcio y 230 mM de glutamato. En diversas modalidades, la composición acuosa que comprende calcio y glutamato comprende prolina desde 0 hasta 250 mM. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 60 mM de calcio, 140 mM de glutamato y 70 mM de L-Prolina. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 15-195 mM de calcio y 25-320 mM de glutamato. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 110 mM de calcio y 240 mM de glutamato. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende prolina desde 0 hasta 220 mM. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 70 mM de calcio, 145 mM de glutamato y 60 mM de L-Prolina. En diversas modalidades, la composición acuosa que comprende calcio y glutamato comprende el 0.01% (p/v) de polisorbato 80. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 100 mM de calcio, 230 mM de glutamato, el 0.01% (p/v) de polisorbato 80. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 60 mM de calcio, 140 mM de glutamato, 70 mM de L-Prolina, el 0.01% (p/v) de polisorbato 80. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 110 mM de calcio, 240 mM de glutamato, el 0.01% (p/v) de Polisorbato 80. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 70 mM de calcio, 145 mM de glutamato, 60 mM de L-Prolina, el 0.01% (p/v) de polisorbato 80.

En diversas modalidades, la composición acuosa descrita en el presente documento tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 6.75. En diversas modalidades, la composición acuosa tiene un pH de aproximadamente 4.7 a aproximadamente 6.0. En diversas modalidades, la composición acuosa tiene un pH de aproximadamente 5.1 a aproximadamente 5.7. En diversas modalidades, la composición acuosa tiene un pH de aproximadamente 4.7 a aproximadamente 5.3. En diversas modalidades, la composición acuosa descrita en el presente documento tiene un pH de aproximadamente 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6 o 5.7.

En diversas modalidades, la composición es isotónica o tiene una osmolalidad en un intervalo de aproximadamente 200 mOsm/kg a aproximadamente 500 mOsm/kg, o aproximadamente 225 mOsm/kg a aproximadamente 400 mOsm/kg, o aproximadamente 250 mOsm/kg a aproximadamente 350 mOsm/kg. Opcionalmente, la composición es isotónica o tiene una osmolalidad mayor que aproximadamente 350 mOsm/kg.

En modalidades a modo de ejemplo, la composición es adecuada para el almacenamiento a corto plazo a 25°C, 30°C, o a 40°C, o almacenamiento a largo plazo a aproximadamente -30°C o de aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C. Por ejemplo, menos del 0.5% de la proteína terapéutica se degrada tras 6 meses de almacenamiento a de 2°C a 8°C según se determina por Cromatografía de Exclusión por Tamaño (CET), opcionalmente, donde la proteína terapéutica está contenida en viales de vidrio o jeringas. En diversas modalidades, menos de aproximadamente el 5 % del anticuerpo se degrada después del almacenamiento a aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C durante al menos o aproximadamente 12 meses, según se determina por Cromatografía de Exclusión por Tamaño (CET). En diversos aspectos, menos de aproximadamente el 5 % del anticuerpo se degrada después del almacenamiento a aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C durante aproximadamente 20 meses a aproximadamente 26 meses, según se determina por Cromatografía de Exclusión por Tamaño (CET). En modalidades de ejemplo, menos de aproximadamente el 5 % del anticuerpo se degrada después del almacenamiento a aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C durante aproximadamente 30 a aproximadamente 40 meses, según se determina por Cromatografía de Exclusión por Tamaño (CET). En modalidades de ejemplo, menos de aproximadamente el 5 % del anticuerpo se degrada después del almacenamiento a aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C durante aproximadamente 2 años a aproximadamente 3 años, según se determina por Cromatografía de Exclusión por Tamaño (CET). Además, por ejemplo, menos del 5% del anticuerpo se degrada después de aproximadamente 24 meses a aproximadamente 36 meses de almacenamiento a de 2°C a 8°C según se determina por Cromatografía de Exclusión por Tamaño (CET), opcionalmente, donde menos del 2% del anticuerpo se degrada después de 24 meses o 36 meses de almacenamiento a de 2°C a 8°C. En diversos aspectos, menos del 5% del anticuerpo se degrada después de al menos 2 semanas (opcionalmente, después de al menos 1 mes,

después de al menos 2 meses, después de al menos 3 meses, después de al menos 4 meses, después de al menos 5 meses o después de al menos 6 meses) de almacenamiento a aproximadamente temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C), según se determina por CET. En diversas modalidades, menos del 5% del anticuerpo se degrada después de aproximadamente 24 meses a aproximadamente 36 meses de almacenamiento a de 2°C a 8°C seguido por al menos 2 semanas o al menos aproximadamente 1 mes o al menos aproximadamente 2 meses de almacenamiento a aproximadamente temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C), según se determina por CET. Opcionalmente, menos de aproximadamente el 5 % del anticuerpo se degrada después del almacenamiento a una temperatura mayor que aproximadamente 20°C durante al menos o aproximadamente 2 semanas, según se determina por Cromatografía de Exclusión por Tamaño (CET), opcionalmente, durante al menos o aproximadamente 4 semanas o aproximadamente 8 semanas. En diversos aspectos, la temperatura es mayor que o de aproximadamente 25°C o mayor que o de aproximadamente 30°C o mayor que o de aproximadamente 40°C.

En la presente se proporciona adicionalmente un artículo de fabricación. En realizaciones de ejemplo, el artículo comprende la composición de la presente divulgación, opcionalmente, que comprende de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 5 ml (por ejemplo, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 3 ml) de la composición acuosa.

En la presente se proporciona adicionalmente una jeringa precargada que comprende la composición que se desvela en la presente, opcionalmente, que comprende de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 5 ml (por ejemplo, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 3 ml) de la composición.

Se proporciona adicionalmente un vial que comprende la composición que se desvela en la presente, opcionalmente, que comprende de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 5 ml (por ejemplo, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 3 ml) de la composición acuosa.

También se proporciona un autoinyector que contiene la composición acuosa descrita en el presente documento. En diversas modalidades, el autoinyector es un Ypsomed YpsoMate®. En diversas modalidades el autoinyector se divulga en WO 2018/226565, WO 2019/094138, WO 2019/178151, WO 20120/072577, WO2020/081479, WO 2020/081480, PCT/US20/70590, PCT/US20/70591, PCT/US20/53180, PCT/US20/53179, PCT/US20/53178, o PCT/US20/53176.

En la presente se proporciona el uso de la composición que se desvela en la presente para tratar una enfermedad inflamatoria. En aspectos de ejemplo, la enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en: asma, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), esofagitis eosinofílica (EoE), pólipos nasales, urticaria espontánea crónica, enfermedad dirigida por Ig (tal como nefropatía por IgA y nefritis lúpica), gastritis

eosinofílica, sinusitis crónica sin pólipos nasales y fibrosis pulmonar idiopática (IPF). Opcionalmente, la enfermedad inflamatoria es la dermatitis atópica. Opcionalmente, la enfermedad inflamatoria es EPOC.

La presente divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un sujeto. En realizaciones de ejemplo, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición que se desvela en la presente. En diversos aspectos, la enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en: asma, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), esofagitis eosinofílica (EoE), pólipos nasales, urticaria espontánea crónica, enfermedad dirigida por Ig (tal como nefropatía por IgA y nefritis lúpica), gastritis eosinofílica, sinusitis crónica sin pólipos nasales y fibrosis pulmonar idiopática (IPF). Opcionalmente, la enfermedad inflamatoria es la dermatitis atópica. Opcionalmente, la enfermedad inflamatoria es la EPOC. En diversas modalidades, la composición que se desvela en la presente se administra al sujeto mediante administración subcutánea. En modalidades de ejemplo, se administra al sujeto de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 5 ml (por ejemplo, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 3 ml) de la composición acuosa.

Se proporciona adicionalmente un método de preparación de una composición de anticuerpos estable y líquida que tiene una viscosidad de menos de aproximadamente 100 cP y que comprende (A) un anticuerpo anti-TSLP a una concentración mayor que aproximadamente 140 mg/ml, (B) un tensioactivo y (C) un aminoácido básico o una sal del mismo, una sal de calcio, una sal de magnesio o una combinación de las mismas. En realizaciones de ejemplo, el método comprende: (i) combinar el anticuerpo con una solución acuosa que comprende de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 150 mM de aminoácido básico o una sal del mismo, una sal de calcio, una sal de magnesio o una combinación de las mismas y (ii) añadir un tensioactivo para conseguir una concentración final de aproximadamente 0.01 % (p/v) $\pm$ 0.005 % (p/v) de tensioactivo.

Aspectos y ventajas adicionales serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de una revisión de la siguiente descripción detallada, junto con los dibujos. Si bien las composiciones, artículos y métodos pueden utilizarse en realizaciones en diversas formas, la descripción que figura a continuación incluye realizaciones específicas entendiéndose que la divulgación es ilustrativa y no pretende limitar la invención a las realizaciones específicas descritas en la presente. Para las composiciones, los artículos y los métodos descritos en la presente, se contempla que las características opcionales, que incluyen, pero no se limitan a, componentes, intervalos de composición de los mismos, sustituyentes, condiciones y etapas, se seleccionen de los diversos aspectos, realizaciones y ejemplos proporcionados en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es un gráfico de la viscosidad (cP) de dos formulaciones diferentes que comprenden una proteína terapéutica representada como una función de la concentración de proteína (mg/ml).

La Figura 2 es un gráfico de la viscosidad (cP) de varias formulaciones diferentes de tezepelumab que comprenden el excipiente indicado (en la cantidad indicada de 100 mM o 150 mM). También se proporciona la viscosidad de un control que no comprende ningún excipiente. Cada formulación comprendía tezepelumab a una concentración de aproximadamente 210 mg/ml.

La Figura 3 es un gráfico de la viscosidad (cP) de varias formulaciones diferentes de tezepelumab que comprenden el excipiente indicado (en la cantidad indicada, 60 mM). También se proporciona la viscosidad de un control que no comprende ningún excipiente. Cada formulación comprendía tezepelumab a una concentración de aproximadamente 190 mg/ml.

La Figura 4 es un gráfico de la viscosidad (cP) de varias formulaciones diferentes de tezepelumab que comprenden el excipiente o los excipientes indicados (en la cantidad indicada). También se proporciona la viscosidad de un control que no comprende ningún excipiente. Cada formulación comprendía tezepelumab a una concentración de aproximadamente 210 mg/ml. La barra inmediatamente a la izquierda de PVP al 0.5 % es para la formulación que comprende 100 mM de acetato de sodio y 75 mM de acetato de arginina. Los % indicados son %(p/v).

La Figura 5 es un gráfico de la viscosidad (cP) de varias formulaciones diferentes de tezepelumab que comprenden el excipiente o los excipientes indicados (en la cantidad indicada (mM)). También se proporciona la viscosidad de un control que no comprende ningún excipiente. Cada formulación comprendía tezepelumab a una concentración de aproximadamente 210 mg/ml.

La Figura 6 es un gráfico de la viscosidad (cP) de varias formulaciones diferentes de tezepelumab que comprenden el excipiente indicado (en la cantidad indicada (60 mM)). También se proporciona la viscosidad de un control que no comprende ningún excipiente. Cada formulación comprendía tezepelumab a una concentración de aproximadamente 190 mg/ml.

La Figura 7 es un gráfico de la viscosidad (cP) de dos formulaciones diferentes de tezepelumab que comprenden el excipiente indicado (en la cantidad indicada (60 mM)). También se proporciona la viscosidad de un control que no comprende ningún excipiente. Cada formulación comprendía tezepelumab a una concentración de aproximadamente 190 mg/ml.

La Figura 8 es una tabla de la concentración de proteína, la viscosidad y el pH de varias formulaciones diferentes de tezepelumab que comprenden el excipiente o los excipientes indicados (en la cantidad indicada (mM)).

La Figura 9A es un gráfico de la viscosidad (cP) de varias formulaciones diferentes de tezepelumab que comprenden el excipiente indicado (en la cantidad indicada (150 mM)).

También se proporciona la viscosidad de un control que no comprende ningún excipiente. Cada formulación comprendía tezepelumab a una concentración de aproximadamente 210 mg/ml.

La Figura 9B es un gráfico de la viscosidad (cP) de varias formulaciones diferentes de tezepelumab que comprenden el excipiente indicado (en la cantidad indicada (90 mM)). También se proporciona la viscosidad de un control que no comprende ningún excipiente. Cada formulación comprendía tezepelumab a una concentración de aproximadamente 195 mg/ml.

La Figura 10 es un gráfico de la viscosidad (cP) de varias formulaciones diferentes de tezepelumab que comprenden el excipiente indicado (en la cantidad indicada (mM)). También se proporciona la viscosidad de un control que no comprende ningún excipiente. Cada formulación comprendía tezepelumab a una concentración de aproximadamente 210 mg/ml.

La Figura 11 es un gráfico de la viscosidad (cP) de varias formulaciones diferentes de tezepelumab que comprenden el excipiente indicado (en la cantidad indicada (150 mM)). También se proporciona la viscosidad de un control que no comprende ningún excipiente. Cada formulación comprendía tezepelumab a una concentración de aproximadamente 210 mg/ml.

La Figura 12 es un gráfico de la viscosidad (cP) de varias formulaciones diferentes de tezepelumab que comprenden el excipiente indicado (en la cantidad indicada (50 mM-150 mM)). También se proporciona la viscosidad de un control que no comprende ningún excipiente. Cada formulación comprendía tezepelumab a una concentración de aproximadamente 210 mg/ml.

La Figura 13A es un gráfico de la viscosidad (cP) de varias formulaciones diferentes de tezepelumab que comprenden 150 mM de acetato de arginina (al pH indicado (4.75-5.7)). También se proporcionan las viscosidades de un control que no comprende ningún excipiente y de una formulación que comprende 150 mM de prolina. Cada formulación comprendía tezepelumab a una concentración de aproximadamente 210 mg/ml.

La Figura 13B es un gráfico de la viscosidad (cP) de varias formulaciones diferentes de tezepelumab que comprenden 60 mM de acetato de Histidina (al pH indicado (5.5-6.5)). Cada formulación comprendía tezepelumab a una concentración de aproximadamente 210 mg/ml.

La Figura 14 es un gráfico de la viscosidad (cP) de varias formulaciones diferentes de tezepelumab que comprenden el excipiente o los excipientes indicados (en la cantidad indicada (33 mM-150 mM)). También se proporciona la viscosidad de un control que no comprende ningún excipiente. Cada formulación comprendía tezepelumab a una concentración de aproximadamente 210 mg/ml.

Las Figuras 15A-15D muestran el análisis de cromatografía de exclusión por tamaño (CET) de diferentes formulaciones anti-TSLP durante condiciones de estrés: La Figura 15A, -30°C; la Figura 15B, 5°C, La Figura 15C, 25°C, La Figura 15D, 40°C.

La Figura 16 muestra el análisis de cromatografía de intercambio catiónico (CEX) (% del pico principal) de diferentes formulaciones anti-TSLP durante condiciones de estrés.

La Figura 17 muestra el análisis RCE-SDS de liberación de cadenas pesadas y cadenas ligeras y estabilidad a diversas condiciones de almacenamiento a lo largo de 6 meses.

La Figura 18 muestra la viscosidad de diferentes formulaciones anti-TSLP durante condiciones de estrés.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

DEFINICIONES

La descripción anterior se proporciona solo a efectos de facilitar la comprensión, no deben interpretarse limitaciones innecesarias a partir de la misma, ya que las modificaciones dentro del alcance de la invención pueden ser evidentes para los expertos en la técnica.

A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones que figuran a continuación, a menos que el contexto exija lo contrario, se entenderá que la palabra "comprender", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas indicado, pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

A lo largo de la memoria descriptiva, cuando las composiciones se describen con la inclusión de componentes o materiales, se contempla que las composiciones también consistan esencialmente en, o consistan en, cualquier combinación de los componentes o materiales mencionados, a menos que se indique lo contrario. Asimismo, cuando los métodos se describen con la inclusión de etapas particulares, se contempla que los métodos también consistan esencialmente en, o consistan en, cualquier combinación de las etapas mencionadas, a menos que se indique lo contrario. La invención desvelada de manera ilustrativa en la presente se puede poner en práctica adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o etapa que no se desvele específicamente en la presente.

La puesta en práctica de un método desvelado en la presente, y las etapas individuales de este, puede realizarse manualmente y/o con la ayuda de la automatización proporcionada por equipos electrónicos. Si bien los procesos se han descrito con referencia a realizaciones particulares, una persona experta en la técnica comprenderá fácilmente que puede haber otras maneras de realizar las acciones asociadas a los métodos. Por ejemplo, puede cambiarse el orden de diversas etapas sin alejarse del alcance o espíritu del método, a menos que se indique lo contrario. Además, algunas de las etapas individuales pueden combinarse, omitirse o además subdividirse en etapas adicionales.

Se contempla que las composiciones y métodos incluyen realizaciones que incluyen cualquier combinación de uno o más de los elementos, características y etapas opcionales adicionales, descritos con más detalle a continuación (que incluyen los que se muestran en las figuras), a menos que se indique lo contrario.

En las jurisdicciones que prohíben patentar los métodos que se ponen en práctica en el cuerpo humano, el significado de "administración" de una composición a un sujeto humano

estará limitado a indicar una sustancia controlada que un sujeto humano se autoadministrará mediante cualquier técnica (por ejemplo, oral, inhalación, aplicación tópica, inyección, inserción, etc.). Se pretende la interpretación más amplia razonable coherente con las leyes o regulaciones que definen la materia patentable. En las jurisdicciones que no prohíben patentar los métodos que se ponen en práctica en el cuerpo humano, "administrar" las composiciones incluye tanto métodos que se ponen en práctica en el cuerpo humano, así como las actividades anteriores.

Se debería entender que cada limitación numérica máxima proporcionada a lo largo de la presente memoria descriptiva incluye, como aspectos alternativos, intervalos formados con cada limitación numérica inferior correspondiente, como si dichos intervalos estuvieran escritos expresamente. Cada limitación numérica mínima proporcionada a lo largo de la presente memoria descriptiva incluye, como aspectos alternativos, intervalos formados con cada limitación numérica superior, como si dichos intervalos estuvieran escritos expresamente. Cada intervalo numérico proporcionado a lo largo de la memoria descriptiva incluirá cada intervalo numérico más reducido que esté dentro de dicho intervalo numérico más amplio, como si estuvieran escritos en la presente todos de dichos intervalos numéricos más reducidos. Debería entenderse que las dimensiones y los valores desvelados en la presente incluyen la divulgación tanto del valor mencionado como del valor numérico exacto correspondiente, por ejemplo, debería entenderse que un valor descrito como "aproximadamente 10 mM" incluye, como una divulgación alternativa, "10 mM".

Todas las patentes, publicaciones y referencias mencionadas en la presente se incorporan a la presente en su totalidad por referencia. En caso de conflicto entre la presente divulgación y patentes, publicaciones y referencias incorporadas, la presente divulgación deberá dominar.

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en esta solicitud, incluidas la memoria descriptiva y las reivindicaciones, tienen las definiciones que se proporcionan a continuación.

Tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, los artículos indefinidos "un/una" y los artículos definidos "el/la" incluyen los referentes en plural así como en singular a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que se entiende habitualmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente divulgación. Las siguientes referencias proporcionan a un experto una definición general de muchos de los términos utilizados en la presente divulgación que incluyen, pero no se limitan a: Singleton *et al.*, DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY (2d Ed. 1994); THE CAMBRIDGE DICTIONARY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (Walker Ed., 1988); THE GLOSSARY OF

GENETICS, 5º Ed., R. Rieger *et al.* (Eds.), Springer Verlag (1991); y Hale & Marham, THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY (1991).

Las expresiones "alrededor de" o "aproximadamente" significan un error aceptable para un valor particular determinado por un experto en la técnica, lo que dependerá parcialmente de cómo se mida o determine el valor. En determinadas realizaciones, las expresiones "alrededor de" o "aproximadamente" significan dentro de 1, 2, 3, o 4 desviaciones estándar. En determinadas realizaciones, las expresiones "alrededor de" o "aproximadamente" significan dentro de 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0.5 % o 0.05 % de un valor o intervalo dado. Cuando las expresiones "alrededor de" o "aproximadamente" preceden al primer valor numérico en una serie de dos o más valores numéricos, se entenderá que las expresiones "alrededor de" o "aproximadamente" se aplican a cada uno de los valores numéricos en esa serie.

Las expresiones "se une específicamente" es "específico del antígeno", es "específico para", "agente de unión selectivo", "agente de unión específico", "antígeno diana" o es "inmunorreactor" con un antígeno se refieren a un anticuerpo o polipéptido que se une a un antígeno diana con mayor afinidad que otros antígenos de proteínas relacionadas. Se contempla en la presente que el agente específicamente se une a proteínas diana, por ejemplo, un antígeno de superficie (por ejemplo, receptor de linfocito T, CD3), una citocina (por ejemplo, TSLP, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IFN-g, TNF-a) y similares.

La expresión "anticuerpo" o "inmunoglobulina" se refiere a la glicoproteína tetramérica canónica que consiste en dos cadenas pesadas de longitud sustancialmente completa y dos cadenas ligeras de longitud sustancialmente completa, donde cada una comprende una región variable y una región constante de longitud sustancialmente completa. Las partes de unión al antígeno se pueden producir mediante técnicas de ADN recombinante o mediante escisión enzimática o química de anticuerpos intactos. El término "anticuerpo" incluye anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanos y anticuerpos humanizados.

Las variantes de anticuerpos incluyen fragmentos de anticuerpos y proteínas similares a anticuerpos con cambios en la estructura de los anticuerpos tetraméricos canónicos. Las variantes de anticuerpos normalmente incluyen regiones en V con un cambio en las regiones constantes o, de manera alternativa, adición de regiones en V a regiones constantes, opcionalmente de manera no canónica. Los ejemplos incluyen anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos con regiones en V extras), fragmentos de anticuerpos que se pueden unir a un antígeno (por ejemplo, Fab', F'(ab)2, Fv, anticuerpos de cadena simple, diacuerpos), péptidos recombinantes y biparatópicos que comprenden los anteriores siempre que presenten la actividad biológica deseada.

Los fragmentos de anticuerpos incluyen partes de unión a antígenos del anticuerpo que incluye, entre otros, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, anticuerpo del dominio (dAb), fragmentos de región determinante de complementariedad (CDR), anticuerpos injertados con CDR, anticuerpos de cadena simple (scFv), fragmentos de anticuerpos de cadena simple, anticuerpos quiméricos, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, minicuerpos, anticuerpos lineales, anticuerpos recombinantes quelantes, un tricuerpo o bicuerpo, un intracuerpo, un nanocuerpo, un producto inmunofarmacéutico modular pequeño (SMIP), una proteína de fusión de inmunoglobulina de dominio de unión a antígenos, anticuerpos de un solo dominio (que incluyen un anticuerpo camélido), un anticuerpo que contiene VHH o un variante o derivado del mismo, y polipéptidos que contienen al menos una porción de una inmunoglobulina que es suficiente como para conferir al polipéptido una unión específica al antígeno, tal como una, dos, tres, cuatro, cinco o seis secuencias de CDR, siempre que el anticuerpo conserve la actividad biológica deseada.

"Valencia" se refiere a la cantidad de sitios de unión a antígenos en cada anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se dirige a un epítipo. Una molécula de IgG de longitud completa típica o F(ab)₂ es "bivalente" en cuanto a que tiene dos sitios de unión a dianas idénticos. Un fragmento de anticuerpo "monovalente" tal como F(ab)' o scFc tiene un solo sitio de unión a antígenos. Las proteínas de unión a antígenos trivalentes o tetravalentes también pueden modificarse para ser multivalentes.

La expresión "anticuerpo monoclonal" se refiere a un anticuerpo obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogénea, es decir, los anticuerpos individuales comprendidos en la población son idénticos con la excepción de posibles mutaciones de origen natural que puedan estar presentes en cantidades mínimas.

La expresión "inhibe la actividad de TSLP" incluye la inhibición de uno o más de los siguientes:-

- unión de TSLP a su receptor;
- proliferación, activación, o diferenciación de células que expresan TSLPR en presencia de TSLP;
- inhibición de la producción de la citocina Th2 en un ensayo de polarización en presencia de TSLP;
- activación o maduración de células dendríticas en presencia de TSLP;
- liberación de citocinas de mastocitos en presencia de TSLP.

Ver, por ejemplo, la patente estadounidense 7982016 B2, columna 6 y el ejemplo 8 y US 2012/0020988 A1, Ejemplos 7-10.

La expresión "muestra" o "muestra biológica" se refiere a un espécimen obtenido de un sujeto para su uso en los presentes métodos, e incluye orina, sangre entera, plasma, suero, saliva, esputo, biopsias tisulares, líquido cefalorraquídeo, células mononucleares de sangre periférica con estimulación in vitro, células mononucleares de sangre periférica sin estimulación

in vitro, tejidos linfáticos de intestino con estimulación in vitro, tejidos linfáticos del intestino sin estimulación in vitro, lavaje intestinal, lavaje bronquioalveolar, lavaje nasal, y esputo inducido.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a eliminar, reducir, suprimir o mejorar, temporal o permanentemente, parcial o completamente, un síntoma, manifestación o evolución clínica de un evento, enfermedad o afección asociados con un trastorno inflamatorio descrito en la presente. Tal como se reconoce en el área pertinente, los fármacos empleados como agentes terapéuticos pueden reducir la gravedad de un estado de enfermedad dado, pero no necesitan abolir todas las manifestaciones de la enfermedad para ser considerados agentes terapéuticos útiles. De manera similar, no es necesario que un tratamiento administrado profilácticamente sea completamente eficaz en la prevención del comienzo de una afección para constituir un agente profilácticamente viable. La reducción del impacto de una enfermedad (por ejemplo, reducir la cantidad o gravedad de los síntomas, o disminuir la eficacia de otro tratamiento, o producir otro efecto beneficioso), o la reducción de la probabilidad de que aparezca o empeore la enfermedad en un sujeto, es suficiente. Una realización de la divulgación se refiere a un método para determinar la eficacia del tratamiento que comprende administrar a un paciente un agente terapéutico en una cantidad y durante un tiempo suficiente para inducir una mejora sostenida con respecto al valor de referencia de un indicador que refleja la gravedad del trastorno particular.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de agente terapéutico que es eficaz para mejorar o reducir los síntomas o signos asociados con una enfermedad o trastorno.

El término "citocina", tal como se usa en la presente, se refiere a una o más proteínas pequeñas (5-20 kD) liberadas por las células que tienen un efecto específico sobre las interacciones y comunicaciones entre células o sobre el comportamiento de las células, tal como proliferación y diferenciación celular inmunitaria. Las funciones de citocinas en el sistema inmunitario incluyen, favorecer el influjo de leucocitos y linfocitos que circulan en el lugar de encuentro inmunitario; estimulando el desarrollo y la proliferación de linfocitos B, linfocitos T, células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y otras células inmunitarias; y proporcionar actividad antimicrobiana. Las citocinas inmunitarias de ejemplo, incluyen, pero no se limitan a, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-17F, IL-18, IL-21, IL-22, interferón (incluido IFN alfa, beta, y gamma), factor de necrosis tumoral (incluido TNF alfa, beta), factor de crecimiento transformante (incluido TGF alfa, beta), factor de estimulación de colonia de granulocitos (GCSF), factor de estimulación de colonia de macrófagos de granulocitos (GMCSF) y linfopoyetina estromal tímica (TSLP).

Una "citocina auxiliar T (Th) 1" o "citocina específica Th1" se refiere a citocinas que se expresan (de forma intracelular y/o secretadas) por linfocitos T Th1, e incluyen IFN-g, TNF-a, IL-12. Una "citocina Th2" o "citocina específica de Th2" se refiere a citocinas que se expresan

(de forma intracelular y/o secretadas) por linfocitos T Th2, e incluyen IL-4, IL-5, IL-13, y IL-10. Una "citocina Th17" o "citocina específica de Th17" se refiere a citocinas que se expresan (de forma intracelular y/o secretadas) por linfocitos T Th17, e incluyen IL-17A, IL-17F, IL-22, y IL-21. Determinadas poblaciones de linfocitos Th17 expresan IFN-g y/o IL-2 además de las citocinas Th17 enumeradas en la presente. Una citocina polifuncional CTL incluye iFN-g, TNF-a, IL-2 e IL-17.

COMPOSICIONES DE ANTICUERPO ANTI-TSLP DE BAJA VISCOSIDAD

Tezepelumab ha mostrado eficacia a concentraciones entre 70 mg a 280 mg y el anticuerpo anti-TSLP, en algunas modalidades, se formulará a dosis de 110 mg/ml o 140 mg/ml. Las formulaciones con concentraciones altas de proteína pueden mostrar una viscosidad aumentada hasta un punto en el que la funcionalidad del dispositivo utilizado para administrar el anticuerpo al paciente puede verse afectada negativamente. De manera similar, la capacidad del profesional de la salud para inyectar manualmente el fármaco en el paciente puede verse comprometida. La alta viscosidad, adicionalmente, puede ser prohibitiva durante la fabricación. Las formulaciones con concentraciones altas de proteína también son un reto desde el punto de vista de la estabilidad de proteínas. Por ejemplo, puede producirse una agregación que da como resultado la formación de especies con alto peso molecular (HMWS) en formulaciones que comprenden concentraciones altas de proteína. Es por tanto deseable proporcionar una formulación con baja viscosidad, isotónica, líquida de un anticuerpo anti-TSLP, tal como tezepelumab, adecuado para la administración parenteral que puede almacenarse a largo plazo a temperaturas frías (por ejemplo, a 2-8 °C y – 30°C) o corto plazo a temperatura ambiente (por ejemplo, 20-25°C según la conveniencia del paciente).

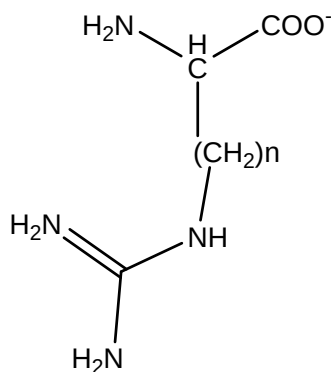
Para superar el problema de la viscosidad alta de las formulaciones con concentraciones altas de proteínas, la presente divulgación proporciona una composición, por ejemplo, una composición acuosa, que comprende (a) un anticuerpo anti-TSLP a una concentración mayor que aproximadamente 140 mg/ml, (b) un tensioactivo y (c) al menos un aminoácido básico o una sal del mismo. La presente divulgación también proporciona una composición, por ejemplo, una composición acuosa, que comprende (a) un anticuerpo anti-TSLP a una concentración mayor que aproximadamente 140 mg/ml, (b) un tensioactivo y (c) al menos una sal de calcio o una sal de magnesio. Basándose, al menos en parte, en datos proporcionados en la presente, y sin quedar ligados a ninguna teoría particular, las composiciones que se desvelan en la presente representan composiciones de viscosidad baja que comprenden una concentración alta de la proteína terapéutica que puede administrarse a un paciente que la necesite sin ninguna complicación debido a la viscosidad alta. Basándose, al menos en parte, en datos proporcionados en la presente, y sin quedar ligados a ninguna teoría particular, las composiciones que se desvelan en la presente son altamente estables en la medida en que las composiciones que se desvelan en la presente presentan una degradación mínima después del

almacenamiento (a corto y/o largo plazo) a temperaturas frías (por ejemplo, a 2-8 °C y – 30°C) o a corto plazo a temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente 20-25°C).

AMINOÁCIDOS BÁSICOS

En realizaciones de ejemplo, la composición que se desvela en la presente comprende un aminoácido básico, o una sal del mismo. Tal como se usa en la presente, la expresión "aminoácido básico" se refiere a un aminoácido que tiene una cadena lateral básica a pH neutro. El pKa de un aminoácido básico es suficientemente alto para que tienda a unir protones, ganando una carga positiva en el proceso. El aminoácido básico en aspectos de ejemplo comprende una cadena lateral que comprende un nitrógeno que se une a protones (y se convierte en protonado) o libera la unión a un protón (y se convierte en desprotonado). En aspectos de ejemplo, el aminoácido básico puede equilibrarse entre las formas NH_2 (desprotonada) y NH_3^+ (protonada) o entre las formas NH (desprotonada) y NH_2^+ (protonada) o entre las formas N (desprotonada) y NH^+ (protonada). Para un aminoácido básico a pH fisiológico, por ejemplo, aproximadamente pH 7.0, predominan las formas protonadas. En aspectos de ejemplo, el aminoácido básico es arginina (Arg; R) o lisina (Lys, K) o histidina (His, H). Si bien el aminoácido básico puede ser el isómero D o el isómero L, en modalidades de ejemplo, el aminoácido básico es el isómero L del aminoácido, por ejemplo, L-Arg, L-Lys, L-His. En modalidades de ejemplo, el aminoácido básico es arginina. En modalidades de ejemplo, el aminoácido básico es histidina. En diversas modalidades, el aminoácido básico es lisina.

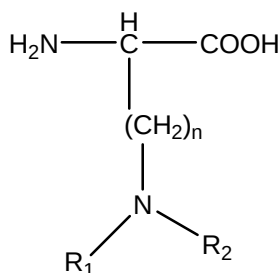
En aspectos de ejemplo, el aminoácido básico es un derivado de arginina, por ejemplo, ácido L-2-amino-3-guanidinopropiónico, ácido 4-guanidinobutírico. En aspectos de ejemplo, el aminoácido básico comprende una estructura de Fórmula I:



Fórmula I

en donde n es de 1 a 16, o de 1 a 10, o de 1 a 7, o de 1 a 6, o de 2 a 6, o de 2 o 3 o 4 o 5.

En aspectos de ejemplo, el aminoácido básico es un derivado de lisina, por ejemplo, 5-hidroxislisina, ornitina, N-acetil-L-lisina, ácido 2,4-diaminobutírico.



Fórmula II

en donde n es de 1 a 16, o de 1 a 10, o de 1 a 7, o de 1 a 6, o de 2 a 6, o de 2 o 3 o 4 o 5, cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₈, (alquil C₁-C₁₈)OH, (alquil C₁-C₁₈)NH₂, (alquil C₁-C₁₈)SH, (alquil C₀-C₄)(C₃-C₆)cicloalquilo, (alquil C₀-C₄)(heterocíclico C₂-C₅), (alquil C₀-C₄)(aril C₆-C₁₀)R₇ y (alquilo C₁-C₄)(heteroarilo C₃-C₉), en donde R₇ es H u OH.

En aspectos de ejemplo, el aminoácido básico es un derivado de histidina, por ejemplo, desaminohistidina, hidroxil-histidina, acetil-histidina, homo-histidina, N-metil histidina, alfa-metil histidina, ácido imidazol acético o ácido alfa, alfa-dimetil imidiazol acético (DMIA).

En diversos aspectos, la composición que se desvela en la presente comprende una sal de un aminoácido básico. En modalidades de ejemplo, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en la presente, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de compuestos que conservan la actividad biológica del compuesto original, y que no son no deseables biológicamente o de otra manera. Dichas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales del análogo, o pueden prepararse por separado haciendo reaccionar una función de base libre con un ácido adecuado. Muchos de los compuestos que se desvelan en la presente son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

Pueden prepararse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales de adición de ácido representativas incluyen, pero no se limitan a, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, sulfonato de alcanfor, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isotionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido

benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido salicílico y similares. Ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y un ácido orgánico, por ejemplo, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico.

Las sales de adición básicas también pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de la fuente de ácido salicílico o haciendo reaccionar un resto que contenga ácido carboxílico con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, y similares, y cationes de amoníaco y amina cuaternarios no tóxicos que incluyen amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, trietilamonio, dietilamonio y etilamonio, entre otros. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias.

Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con el análogo de la presente divulgación como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De esta manera se obtienen productos solubles o dispersables en agua o en aceite.

En aspectos de ejemplo, el aminoácido básico es arginina y la composición que se desvela en la presente comprende una sal de arginina. En diversos aspectos, la sal de arginina es una sal orgánica de arginina. En diversos aspectos, la sal de arginina es acetato de arginina, aspartato de arginina, glutamato de arginina, glicolato de arginina, lactato de arginina, metanosulfonato de arginina, propionato de arginina o una combinación de los mismos.

En aspectos de ejemplo, el aminoácido básico es histidina y la composición que se desvela en la presente comprende una sal de histidina. En diversos aspectos, la sal de histidina es una sal orgánica de histidina. En aspectos de ejemplo, la sal de histidina es acetato de histidina, aspartato de histidina, glutamato de histidina, glicolato de histidina, lactato de histidina, metanosulfonato de histidina, propionato de histidina o una combinación de los mismos.

En aspectos de ejemplo, el aminoácido básico es lisina y la composición que se desvela en la presente comprende una sal de lisina. En diversos aspectos, la sal de lisina es una sal orgánica de lisina. En diversos aspectos, la sal de lisina es acetato de lisina, aspartato de lisina,

glutamato de lisina, glicolato de lisina, lactato de lisina, metanosulfonato de lisina, propionato de lisina o una combinación de los mismos.

En diversas modalidades, la composición que se desvela en la presente comprende de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 300 mM, o aproximadamente 50 mM a aproximadamente 300 mM de aminoácido básico o una sal del mismo. En aspectos de ejemplo, la composición que se desvela en la presente comprende de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 200 mM, aproximadamente 50 mM a aproximadamente 250 mM, 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 50 mM a aproximadamente 90 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 80 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 70 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 60 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 55 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 60 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 70 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 80 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 90 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 160 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 170 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 180 mM a aproximadamente 200 mM o de aproximadamente 190 mM a aproximadamente 200 mM de aminoácido básico o una sal del mismo. En diversas modalidades, la composición que se desvela en la presente comprende de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 100 mM (por ejemplo, aproximadamente 50 mM, aproximadamente 60 mM, aproximadamente 70 mM, aproximadamente 80 mM, aproximadamente 90 mM, aproximadamente 100 mM) o de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM (por ejemplo, aproximadamente 100 mM, aproximadamente 110 mM, aproximadamente 120 mM, aproximadamente 130 mM, aproximadamente 140 mM, aproximadamente 150 mM, aproximadamente 160 mM, aproximadamente 170 mM, aproximadamente 180 mM, aproximadamente 190 mM, aproximadamente 200 mM) de aminoácido básico o una sal del mismo. En diversas modalidades, la composición que se desvela en la presente comprende de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 100 mM o de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 75 mM o de aproximadamente 75 mM a aproximadamente 100 mM de aminoácido básico o una sal del mismo. En diversas modalidades, la composición que se desvela en la presente comprende de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM o de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 150 mM o de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 200 mM de aminoácido básico o una sal del mismo. En aspectos a modo de ejemplo, la composición que se desvela en la

presente comprende de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 200 mM de aminoácido básico o sal del mismo.

En diversas modalidades, el anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab, se formula con aproximadamente 25 mM a aproximadamente 190 mM de arginina y aproximadamente 25 mM a aproximadamente 200 mM de glutamato. En diversos aspectos, el anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab, se formula con 100 mM a aproximadamente 180 mM de arginina (por ejemplo, aproximadamente 100 mM a aproximadamente 170 mM, aproximadamente 100 mM a aproximadamente 160 mM, aproximadamente 100 mM a aproximadamente 150 mM, aproximadamente 100 mM a aproximadamente 140 mM, aproximadamente 100 mM a aproximadamente 130 mM, aproximadamente 100 mM a aproximadamente 120 mM, aproximadamente 100 mM a aproximadamente 110 mM, aproximadamente 110 mM a aproximadamente 180 mM, aproximadamente 120 mM a aproximadamente 180 mM, aproximadamente 130 mM a aproximadamente 180 mM, aproximadamente 140 mM a aproximadamente 180 mM, aproximadamente 150 mM a aproximadamente 180 mM, aproximadamente 160 mM a aproximadamente 180 mM, aproximadamente 170 mM a aproximadamente 180 mM, aproximadamente 120 mM a aproximadamente 170 mM, aproximadamente 130 mM a aproximadamente 160 mM, aproximadamente 135 mM a aproximadamente 155 mM) y aproximadamente 110 mM a aproximadamente 240 mM de glutamato (por ejemplo, aproximadamente 110 mM a aproximadamente 180 mM, aproximadamente 110 mM a aproximadamente 170 mM, aproximadamente 110 mM a aproximadamente 160 mM, aproximadamente 110 mM a aproximadamente 150 mM, aproximadamente 110 mM a aproximadamente 140 mM, aproximadamente 110 mM a aproximadamente 130 mM, aproximadamente 110 mM a aproximadamente 120 mM, aproximadamente 120 mM a aproximadamente 180 mM, aproximadamente 130 mM a aproximadamente 180 mM, aproximadamente 140 mM a aproximadamente 180 mM, aproximadamente 150 mM a aproximadamente 180 mM, aproximadamente 160 mM a aproximadamente 180 mM, aproximadamente 170 mM a aproximadamente 180 mM, aproximadamente 120 mM a aproximadamente 170 mM, aproximadamente 130 mM a aproximadamente 160 mM, aproximadamente 140 mM a aproximadamente 160 mM, aproximadamente 145 mM a aproximadamente 155 mM de glutamato). En diversas modalidades, el anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab, se formula con aproximadamente 135 mM a aproximadamente 145 mM de arginina y aproximadamente 145 mM a aproximadamente 155 mM de glutamato. En diversas modalidades, el anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab, se formula en aproximadamente 10 mM a aproximadamente 125 mM de arginina y aproximadamente 25 mM a aproximadamente 225 mM de glutamato. En diversos aspectos, el anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab, se formula en aproximadamente 55 mM a aproximadamente 135 mM de

arginina (por ejemplo, aproximadamente 55 mM a aproximadamente 125 mM, aproximadamente 55 mM a aproximadamente 115 mM, aproximadamente 55 mM a aproximadamente 105 mM, aproximadamente 55 mM a aproximadamente 95 mM, aproximadamente 55 mM a aproximadamente 85 mM, aproximadamente 55 mM a aproximadamente 75 mM, aproximadamente 55 mM a aproximadamente 65 mM, aproximadamente 65 mM a aproximadamente 135 mM, aproximadamente 75 mM a aproximadamente 135 mM, aproximadamente 85 mM a aproximadamente 135 mM, aproximadamente 95 mM a aproximadamente 135 mM, aproximadamente 105 mM a aproximadamente 135 mM, aproximadamente 115 mM a aproximadamente 145 mM, aproximadamente 125 mM a aproximadamente 135 mM, aproximadamente 75 mM a aproximadamente 115 mM, aproximadamente 85 mM a aproximadamente 105 mM de arginina) y aproximadamente 130 mM a aproximadamente 210 mM de glutamato (por ejemplo, aproximadamente 130 mM a aproximadamente 200 mM, aproximadamente 130 mM a aproximadamente 240 mM, aproximadamente 130 mM a aproximadamente 180 mM, aproximadamente 130 mM a aproximadamente 170 mM, aproximadamente 130 mM a aproximadamente 160 mM, aproximadamente 130 mM a aproximadamente 150 mM, aproximadamente 130 mM a aproximadamente 140 mM, aproximadamente 140 mM a aproximadamente 210 mM, aproximadamente 150 mM a aproximadamente 210 mM, aproximadamente 160 mM a aproximadamente 210 mM, aproximadamente 170 mM a aproximadamente 210 mM, aproximadamente 180 mM a aproximadamente 210 mM, aproximadamente 190 mM a aproximadamente 210 mM, aproximadamente 200 mM a aproximadamente 210 mM, aproximadamente 150 mM a aproximadamente 190 mM, aproximadamente 160 mM a aproximadamente 180 mM, aproximadamente 165 mM a aproximadamente 175 mM de glutamato). En modalidades a modo de ejemplo, la composición que se desvela en la presente comprende más de 140 mg/mL de tezepelumab, aproximadamente 85.5 mM a aproximadamente 104.5 mM de arginina, 153 mM a aproximadamente 187 mM de glutamato, y el 0.01% (p/v) de polisorbato 80. En modalidades a modo de ejemplo, la composición que se desvela en la presente comprende más de 140 mg/mL de tezepelumab, aproximadamente 95 mM de arginina, 170 mM de glutamato, y el 0.01% (p/v) de polisorbato 80. Opcionalmente, el pH es de aproximadamente 5.4 ± 0.2 , o aproximadamente 5.4 ± 0.1 .

SALES DE CALCIO Y SALES DE MAGNESIO

En realizaciones de ejemplo, la composición que se desvela en la presente comprende una sal de calcio o sal de magnesio. En diversos aspectos, la sal de calcio o la sal de magnesio comprende cualquier contraión. En aspectos de ejemplo, la sal de calcio o la sal de magnesio comprende un contraión que carece de cloruro. En modalidades de ejemplo, el contraión es acetato, aspartato, glutamato, glicolato, lactato, metanosulfonato, propionato o una combinación

de los mismos. En diversos aspectos, la sal de calcio es acetato de calcio, aspartato de calcio, glutamato de calcio, glicolato de calcio, lactato de calcio, metanosulfonato de calcio, propionato de calcio o una combinación de los mismos. En modalidades de ejemplo, la sal de magnesio es acetato de magnesio, aspartato de magnesio, glutamato de magnesio, glicolato de magnesio, lactato de magnesio, metanosulfonato de magnesio, propionato de magnesio o una combinación de los mismos.

En diversas modalidades, la composición que se desvela en la presente comprende de aproximadamente 15 mM a aproximadamente 300 mM, aproximadamente 15 mM a aproximadamente 200 mM, o aproximadamente 50 mM a aproximadamente 150 mM de sal de calcio o sal de magnesio. En diversas modalidades, la composición que se desvela en la presente comprende de aproximadamente 15 mM a aproximadamente 300 mM, o aproximadamente 50 mM a aproximadamente 300 mM de sal de calcio o sal de magnesio. En aspectos de ejemplo, la composición que se desvela en la presente comprende de aproximadamente 15 mM a aproximadamente 200 mM, aproximadamente 15 a aproximadamente 150 mM, aproximadamente 50 mM a aproximadamente 250 mM, 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 50 mM a aproximadamente 90 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 80 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 70 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 60 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 55 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 60 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 70 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 80 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 90 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 160 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 170 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 180 mM a aproximadamente 200 mM o de aproximadamente 190 mM a aproximadamente 200 mM de sal de calcio o sal de magnesio. En diversas modalidades, la composición que se desvela en la presente comprende de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 100 mM (por ejemplo, aproximadamente 50 mM, aproximadamente 60 mM, aproximadamente 70 mM, aproximadamente 80 mM, aproximadamente 90 mM, aproximadamente 100 mM) o de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM (por ejemplo, aproximadamente 100 mM, aproximadamente 110 mM, aproximadamente 120 mM, aproximadamente 130 mM, aproximadamente 140 mM, aproximadamente 150 mM, aproximadamente 160 mM, aproximadamente 170 mM, aproximadamente 180 mM, aproximadamente 190 mM, aproximadamente 200 mM) de sal de calcio o sal de magnesio. En diversas modalidades, la composición que se desvela en la

presente comprende de aproximadamente 15 mM a aproximadamente 130 mM, aproximadamente 50 mM a aproximadamente 100 mM o de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 75 mM o de aproximadamente 75 mM a aproximadamente 100 mM de sal de calcio o sal de magnesio. En diversas modalidades, la composición que se desvela en la presente comprende de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM o de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 150 mM o de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 200 mM de sal de calcio o sal de magnesio.

En diversas modalidades, el anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab, se formula con aproximadamente 15 mM a aproximadamente 130 mM de calcio y aproximadamente 30 mM a aproximadamente 300 mM de glutamato. En diversos aspectos, el anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab, se formula con aproximadamente 70 mM a aproximadamente 130 mM de calcio (por ejemplo, aproximadamente 80 mM a aproximadamente 130 mM, aproximadamente 90 mM a aproximadamente 130 mM, aproximadamente 100 mM a aproximadamente 130 mM, aproximadamente 110 mM a aproximadamente 130 mM, aproximadamente 120 mM a aproximadamente 130 mM, aproximadamente 70 mM a aproximadamente 120 mM, aproximadamente 70 mM a aproximadamente 110 mM, aproximadamente 70 mM a aproximadamente 100 mM, aproximadamente 70 mM a aproximadamente 90 mM, aproximadamente 70 mM a aproximadamente 80 mM, aproximadamente 80 mM a aproximadamente 110 mM, aproximadamente 90 mM a aproximadamente 110 mM, aproximadamente 95 mM a aproximadamente 105 mM de calcio) y aproximadamente 190 mM a aproximadamente 270 mM de glutamato (por ejemplo, aproximadamente 190 mM a aproximadamente 260 mM, aproximadamente 190 mM a aproximadamente 250 mM, aproximadamente 190 mM a aproximadamente 240 mM, aproximadamente 190 mM a aproximadamente 230 mM, aproximadamente 190 mM a aproximadamente 220 mM, aproximadamente 190 mM a aproximadamente 210 mM, aproximadamente 190 mM a aproximadamente 200 mM, aproximadamente 200 mM a aproximadamente 270 mM, aproximadamente 210 mM a aproximadamente 270 mM, aproximadamente 220 mM a aproximadamente 270 mM, aproximadamente 230 mM a aproximadamente 270 mM, aproximadamente 240 mM a aproximadamente 270 mM, aproximadamente 250 mM a aproximadamente 270 mM, aproximadamente 260 mM a aproximadamente 270 mM, aproximadamente 210 mM a aproximadamente 250 mM, aproximadamente 220 mM a aproximadamente 240 mM, aproximadamente 230 mM a aproximadamente 240 mM, aproximadamente 225 mM a aproximadamente 235 mM, o aproximadamente 235 a 245 mM de glutamato). En aspectos a modo de ejemplo, el anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab, se formula con aproximadamente 95 mM a aproximadamente 105 mM de calcio y aproximadamente 225 mM a aproximadamente 235 mM de glutamato, o aproximadamente 235 a 245 mM de glutamato. En

diversas modalidades, el anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab, se formula en aproximadamente 15 mM a aproximadamente 195 mM de calcio y aproximadamente 25 mM a aproximadamente 320 mM de glutamato. En diversos aspectos, el anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab, se formula en aproximadamente 70 mM a aproximadamente 150 mM de calcio (por ejemplo, aproximadamente 80 mM a aproximadamente 150 mM, aproximadamente 90 mM a aproximadamente 150 mM, aproximadamente 100 mM a aproximadamente 150 mM, aproximadamente 110 mM a aproximadamente 150 mM, aproximadamente 120 mM a aproximadamente 150 mM, aproximadamente 130 mM a aproximadamente 150 mM, aproximadamente 140 mM a aproximadamente 150 mM, aproximadamente 70 mM a aproximadamente 140 mM, aproximadamente 70 mM a aproximadamente 130 mM, aproximadamente 70 mM a aproximadamente 120 mM, aproximadamente 70 mM a aproximadamente 110 mM, aproximadamente 70 mM a aproximadamente 100 mM, aproximadamente 70 mM a aproximadamente 90 mM, aproximadamente 70 mM a aproximadamente 80 mM, aproximadamente 90 mM a aproximadamente 130 mM, aproximadamente 100 mM a aproximadamente 120 mM, aproximadamente 105 mM a aproximadamente 115 mM de calcio) y aproximadamente 150 mM a aproximadamente 230 mM de glutamato (por ejemplo, aproximadamente 150 mM a aproximadamente 220 mM, aproximadamente 150 mM a aproximadamente 210 mM, aproximadamente 150 mM a aproximadamente 200 mM, aproximadamente 150 mM a aproximadamente 190 mM, aproximadamente 150 mM a aproximadamente 180 mM, aproximadamente 150 mM a aproximadamente 170 mM, aproximadamente 150 mM a aproximadamente 160 mM, aproximadamente 160 mM a aproximadamente 230 mM, aproximadamente 170 mM a aproximadamente 230 mM, aproximadamente 180 mM a aproximadamente 230 mM, aproximadamente 190 mM a aproximadamente 230 mM, aproximadamente 200 mM a aproximadamente 230 mM, aproximadamente 210 mM a aproximadamente 230 mM, aproximadamente 220 mM a aproximadamente 230 mM, aproximadamente 170 mM a aproximadamente 210 mM, aproximadamente 180 mM a aproximadamente 200 mM, aproximadamente 185 mM a aproximadamente 195 mM de glutamato). En aspectos a modo de ejemplo, el anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab, se formula en aproximadamente 105 mM a aproximadamente 115 mM de calcio y aproximadamente 225 mM a aproximadamente 235 mM de glutamato, o aproximadamente 235 a 245 mM de glutamato. En modalidades a modo de ejemplo, la composición que se desvela en la presente comprende más de 140 mg/mL de tezepelumab, aproximadamente 99 mM a aproximadamente 121 mM de calcio, 171 mM a aproximadamente 209 mM de glutamato, y el 0.01% (p/v) de polisorbato 80. En modalidades a modo de ejemplo, la composición que se desvela en la presente comprende más de 140 mg/mL de tezepelumab, aproximadamente 110 mM de calcio, 240 mM de glutamato, y el 0.01% (p/v)

de polisorbato 80. Opcionalmente, el pH es de aproximadamente 5.0 ± 0.2 , o aproximadamente 5.0 ± 0.1 .

EXCIPIENTES COMBINADOS

Las composiciones que se desvelan en la presente en diversos aspectos comprenden más de un excipiente que reduce la viscosidad de la formulación de concentración alta de proteína. En diversos aspectos, la composición que se desvela en la presente comprende adicionalmente uno o más de: N-acetil arginina (NAR), N-acetil lisina, metionina, glicina, prolina, acetato de sodio, acetato de tris, una sal de histidina o una sal de calcio. En diversos aspectos, la composición que se desvela en la presente comprende (i) una sal de arginina y (ii) NAR y/o metionina. En diversos aspectos, la sal de arginina es glutamato de arginina. En diversas modalidades, la composición que se desvela en la presente comprende (i) una sal de calcio y (ii) NAR y/o metionina. En aspectos de ejemplo, la sal de calcio es glutamato de calcio.

En diversos aspectos, uno o más de N-acetil arginina (NAR), N-acetil lisina, metionina, glicina, prolina, acetato de sodio, acetato de tris, una sal de histidina y una sal de calcio está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 15 mM a aproximadamente 300 mM, o aproximadamente 50 mM a aproximadamente 300 mM. En aspectos de ejemplo, la composición que se desvela en la presente comprende una o más de N-acetil arginina (NAR), N-acetil lisina, metionina, glicina, prolina, acetato de sodio, acetato de tris, una sal de histidina y una sal de calcio está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 15 mM a aproximadamente 200 mM, aproximadamente 15 a aproximadamente 150 mM, aproximadamente 50 mM a aproximadamente 250 mM, 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 50 mM a aproximadamente 90 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 80 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 70 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 60 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 55 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 60 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 70 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 80 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 90 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 160 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 170 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 180 mM a aproximadamente 200 mM o de aproximadamente 190 mM a aproximadamente 200 mM. En diversas modalidades, la composición que se desvela en la presente comprende uno o más de N-acetil arginina (NAR), N-acetil lisina, metionina, glicina, prolina, acetato de sodio, acetato de tris, una sal de histidina y una sal de calcio está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 100 mM

(por ejemplo, aproximadamente 50 mM, aproximadamente 60 mM, aproximadamente 70 mM, aproximadamente 80 mM, aproximadamente 90 mM, aproximadamente 100 mM) o de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM (por ejemplo, aproximadamente 100 mM, aproximadamente 110 mM, aproximadamente 120 mM, aproximadamente 130 mM, aproximadamente 140 mM, aproximadamente 150 mM, aproximadamente 160 mM, aproximadamente 170 mM, aproximadamente 180 mM, aproximadamente 190 mM, aproximadamente 200 mM). En diversas modalidades, la composición que se desvela en la presente comprende uno o más de N-acetil arginina (NAR), N-acetil lisina, metionina, glicina, prolina, acetato de sodio, acetato de tris, una sal de histidina y una sal de calcio está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 15 mM a aproximadamente 200 mM, aproximadamente 50 mM a aproximadamente 100 mM o de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 75 mM o de aproximadamente 75 mM a aproximadamente 100 mM. En diversas modalidades, la composición que se desvela en la presente comprende uno o más de N-acetil arginina (NAR), N-acetil lisina, metionina, glicina, prolina, acetato de sodio, acetato de tris, una sal de histidina y una sal de calcio está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM o de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 150 mM o de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 200 mM.

En diversos aspectos, la cantidad del aminoácido básico o sal del mismo, o sal de calcio o sal de magnesio, puede reducirse cuando se combinan entre sí u otro excipiente reductor de la viscosidad. En diversos aspectos, la cantidad del aminoácido básico o sal del mismo, o sal de calcio o sal de magnesio, se reduce el ~50% cuando se combinan entre sí u otro excipiente reductor de la viscosidad, tal como prolina, en comparación con la formulación que no comprende el otro excipiente reductor de la viscosidad, por ejemplo, prolina. En modalidades de ejemplo, los excipientes reductores de la viscosidad presentes en la composición están presentes en una cantidad total de aproximadamente 0 mM a aproximadamente 250 mM, aproximadamente 0 mM a aproximadamente 220 mM, aproximadamente 50 mM a aproximadamente 250 mM, 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 50 mM a aproximadamente 90 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 80 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 70 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 60 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 55 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 60 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 70 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 80 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 90 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 160 mM a aproximadamente 200 mM, de

aproximadamente 170 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 180 mM a aproximadamente 200 mM o de aproximadamente 190 mM a aproximadamente 200 mM.

Opcionalmente, las composiciones de la presente divulgación comprenden uno o más de un aminoácido básico, o una sal del mismo, y/o una sal de calcio y/o sal de magnesio y/o uno o más de: N-acetil arginina (NAR), N-acetil lisina, metionina, glicina, prolina (por ejemplo, L-prolina), acetato de sodio, acetato de tris, una sal de histidina o una sal de calcio, y están presentes en una cantidad total de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 250 mM, 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 50 mM a aproximadamente 90 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 80 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 70 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 60 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 55 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 60 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 70 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 80 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 90 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 160 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 170 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 180 mM a aproximadamente 200 mM o de aproximadamente 190 mM a aproximadamente 200 mM. En diversas modalidades las composiciones descritas en el presente documento comprenden prolina (por ejemplo, L-prolina), opcionalmente en una cantidad total de desde aproximadamente 0 mM a aproximadamente 250 mM, aproximadamente 0 mM a aproximadamente 220 mM, aproximadamente 25 mM a aproximadamente 200 mM, aproximadamente 50 mM a aproximadamente 150 mM, o aproximadamente 50 mM a aproximadamente 100 mM. En diversas modalidades, la prolina está en una cantidad de aproximadamente 40 mM, aproximadamente 50 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, aproximadamente 100 mM, aproximadamente 105 mM, aproximadamente 110 mM, aproximadamente 115 mM, aproximadamente 120 mM, aproximadamente 125 mM, aproximadamente 130 mM, aproximadamente 135 mM, aproximadamente 140 mM, aproximadamente 145 mM, aproximadamente 150 mM, aproximadamente 160 mM, aproximadamente 170 mM, aproximadamente 180 mM, aproximadamente 190 mM, aproximadamente 200 mM, aproximadamente 210 mM, aproximadamente 220 mM, aproximadamente 230 mM, aproximadamente 240 mM, o aproximadamente 250 mM.

En diversas modalidades, la composición de la presente divulgación comprende más de 140 mg/mL de anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab, un tensioactivo, un aminoácido básico, o una sal del mismo, y prolina. En diversas modalidades, más de 140 mg/mL de anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab, se formula con aproximadamente 10 mM a 200 mM, o aproximadamente 50 mM a aproximadamente 150 mM de aminoácido básico, o una sal del mismo, y aproximadamente 50 mM a aproximadamente 250 mM de prolina, o aproximadamente 50 mM a aproximadamente 150 mM de prolina. Opcionalmente, más de 140 mg/mL de anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab, se formula con aproximadamente 50 mM a aproximadamente 100 mM de aminoácido básico, o una sal del mismo, y aproximadamente 90 mM a aproximadamente 150 mM de prolina. En diversos aspectos, la sal del aminoácido básico es glutamato de arginina y una cantidad de arginina se añade y una cantidad de glutamato se añade para llegar a una disolución que comprende glutamato de arginina. En diversos aspectos, más de 140 mg/mL de anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab, se formula con aproximadamente 40 mM a aproximadamente 120 mM de arginina y aproximadamente 45 mM a aproximadamente 125 mM de glutamato y aproximadamente 60 mM a aproximadamente 140 mM de prolina. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab se formula con aproximadamente 50 mM a aproximadamente 110 mM, aproximadamente 60 mM a aproximadamente 100 mM, aproximadamente 70 mM a aproximadamente 90 mM, o aproximadamente 75 mM a aproximadamente 85 mM de arginina, y aproximadamente 55 mM a aproximadamente 115 mM, aproximadamente 65 mM a aproximadamente 105 mM, aproximadamente 75 mM a aproximadamente 95 mM, aproximadamente 80 mM a aproximadamente 90 mM de glutamato, y aproximadamente 70 mM a aproximadamente 130 mM, aproximadamente 80 mM a aproximadamente 120 mM, aproximadamente 90 mM a aproximadamente 110 mM, o aproximadamente 95 mM a aproximadamente 105 mM de prolina. En diversos aspectos, el anticuerpo anti-TSLP se formula en aproximadamente 10 mM a aproximadamente 90 mM de arginina y aproximadamente 55 mM a aproximadamente 135 mM de glutamato y aproximadamente 45 mM a aproximadamente 125 mM de prolina. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab, se formula en aproximadamente 20 mM a aproximadamente 80 mM, aproximadamente 30 mM a aproximadamente 70 mM, aproximadamente 40 mM a aproximadamente 60 mM, aproximadamente 45 mM a aproximadamente 55 mM de arginina, y aproximadamente 65 mM a aproximadamente 125 mM, aproximadamente 75 mM a aproximadamente 115 mM, aproximadamente 85 mM a aproximadamente 105 mM, aproximadamente 90 mM a aproximadamente 100 mM de glutamato, y aproximadamente 55 mM a aproximadamente 115 mM, aproximadamente 65 mM a aproximadamente 105 mM, aproximadamente 75 mM a aproximadamente 95 mM, aproximadamente 80 mM a aproximadamente 90 mM, o aproximadamente 85 mM de prolina. En diversos aspectos, la composición comprende más de

140 mg/mL de anticuerpo anti-TSLP, aproximadamente 10 mM a aproximadamente 90 mM de arginina y aproximadamente 55 mM a aproximadamente 135 mM de glutamato y aproximadamente 45 mM a aproximadamente 125 mM de prolina. Opcionalmente, la composición comprende el anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab, aproximadamente 20 mM a aproximadamente 80 mM, aproximadamente 30 mM a aproximadamente 70 mM, aproximadamente 40 mM a aproximadamente 60 mM, aproximadamente 45 mM a aproximadamente 55 mM de arginina, y aproximadamente 65 mM a aproximadamente 125 mM, aproximadamente 75 mM a aproximadamente 115 mM, aproximadamente 85 mM a aproximadamente 105 mM, aproximadamente 90 mM a aproximadamente 100 mM glutamato, y aproximadamente 55 mM a aproximadamente 115 mM, aproximadamente 65 mM a aproximadamente 105 mM, aproximadamente 75 mM a aproximadamente 95 mM, aproximadamente 80 mM a aproximadamente 90 mM, aproximadamente 85 mM de prolina. En diversas modalidades, la composición de la presente divulgación comprende más de 140 mg/mL de tezepelumab y aproximadamente 45 mM a aproximadamente 55 mM de arginina y aproximadamente 85.5 mM a aproximadamente 104.5 mM de glutamato y aproximadamente 76.5 mM a aproximadamente 93.5 mM de prolina.

En diversas modalidades, la composición de la presente divulgación comprende más de 140 mg/mL de anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab, un tensioactivo, una sal de calcio o una sal de magnesio, y prolina, por ejemplo, L-prolina. En diversas modalidades, más de 140 mg/mL de anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab, se formula con aproximadamente 15 mM a aproximadamente 150 mM de sal de calcio o sal de magnesio, y aproximadamente 50 mM a aproximadamente 150 mM de prolina. Opcionalmente, más de 140 mg/mL de anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab, se formula con aproximadamente 50 mM a aproximadamente 100 mM de aminoácido básico, o una sal del mismo, y aproximadamente 90 mM a aproximadamente 150 mM de prolina. En diversos aspectos, el calcio es glutamato de calcio y una cantidad de calcio se añade y una cantidad de glutamato se añade para llegar a una disolución que comprende glutamato de calcio. En diversas modalidades, el anticuerpo anti-TSLP se formula con aproximadamente 20 mM a aproximadamente 100 mM de calcio y aproximadamente 100 mM a aproximadamente 180 mM de glutamato y aproximadamente 30 mM a aproximadamente 110 mM de prolina. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab, se formula con aproximadamente 30 mM a aproximadamente 90 mM, aproximadamente 40 mM a aproximadamente 80 mM, aproximadamente 50 mM a aproximadamente 70 mM, aproximadamente 55 mM a aproximadamente 65 mM, o aproximadamente 60 mM de calcio, y aproximadamente 110 mM a aproximadamente 170 mM, aproximadamente 120 mM a aproximadamente 160 mM, aproximadamente 130 mM a aproximadamente 150 mM, aproximadamente 135 mM a aproximadamente 145 mM, o aproximadamente 140 mM

glutamato, y aproximadamente 40 mM a aproximadamente 100 mM, aproximadamente 50 mM a aproximadamente 90 mM, aproximadamente 60 mM a aproximadamente 80 mM, aproximadamente 65 mM a aproximadamente 75 mM, o aproximadamente 70 mM de prolina. En diversas modalidades, el anticuerpo anti-TSLP se formula en aproximadamente 30 mM a aproximadamente 110 mM de calcio, aproximadamente 105 mM a aproximadamente 185 mM glutamato, y aproximadamente 20 mM a aproximadamente 100 mM de prolina. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab se formula en aproximadamente 40 mM a aproximadamente 100 mM, aproximadamente 50 mM a aproximadamente 90 mM, aproximadamente 60 mM a aproximadamente 80 mM, aproximadamente 65 mM a aproximadamente 75 mM, o aproximadamente 75 mM de calcio, y aproximadamente 115 mM a aproximadamente 175 mM, aproximadamente 125 mM a aproximadamente 165 mM, aproximadamente 135 mM a aproximadamente 155 mM, aproximadamente 140 mM a aproximadamente 150 mM, o aproximadamente 145 mM de glutamato, y aproximadamente 30 mM a aproximadamente 90 mM, aproximadamente 40 mM a aproximadamente 80 mM, aproximadamente 50 mM a aproximadamente 70 mM, aproximadamente 55 mM a aproximadamente 65 mM, o aproximadamente 60 mM de prolina. En diversas modalidades, la composición comprende más de 140 mg/mL de anticuerpo anti-TSLP, aproximadamente 30 mM a aproximadamente 110 mM de calcio, aproximadamente 105 mM a aproximadamente 185 mM de glutamato, y aproximadamente 20 mM a aproximadamente 100 mM de prolina. Opcionalmente, la composición comprende el anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo, tezepelumab, aproximadamente 40 mM a aproximadamente 100 mM, aproximadamente 50 mM a aproximadamente 90 mM, aproximadamente 60 mM a aproximadamente 80 mM, aproximadamente 65 mM a aproximadamente 75 mM, o aproximadamente 75 mM de calcio, y aproximadamente 115 mM a aproximadamente 175 mM, aproximadamente 125 mM a aproximadamente 165 mM, aproximadamente 135 mM a aproximadamente 155 mM, aproximadamente 140 mM a aproximadamente 150 mM, o aproximadamente 145 mM de glutamato, y aproximadamente 30 mM a aproximadamente 90 mM, aproximadamente 40 mM a aproximadamente 80 mM, aproximadamente 50 mM a aproximadamente 70 mM, aproximadamente 55 mM a aproximadamente 65 mM, o aproximadamente 60 mM de prolina. En diversas modalidades, la composición de la presente divulgación comprende más de 140 mg/mL de tezepelumab y aproximadamente 63 mM a aproximadamente 77 mM de calcio y aproximadamente 130.5 mM a aproximadamente 159.5 mM de glutamato y aproximadamente 54 mM a aproximadamente 66 mM de prolina.

TENSIOACTIVO

Las composiciones de la presente divulgación en diversos aspectos comprenden un tensioactivo. Los tensioactivos son surfactantes que son anfipáticos (que tienen una cabeza polar y una cola hidrófoba). Preferentemente, los tensioactivos se acumulan en la interfaz,

dando como resultado una reducción de la tensión interfacial. El uso de un tensioactivo también puede ayudar a mitigar la formación de partículas proteínicas grandes. En algunos aspectos, el tensioactivo presente en las composiciones de la presente divulgación es un tensioactivo anfipático y/o no iónico. Los tensioactivos de ejemplo incluyen ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitán (por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 80), alquilaryl poliéteres, por ejemplo, alquil fenol oxietilado (por ejemplo, Triton™ X-100) y poloxámeros (por ejemplo, Pluronic®, por ejemplo, Pluronic® F68), y combinaciones de cualquiera de los anteriores, ya sea dentro de una clase de tensioactivos o entre clases de tensioactivos. Se contemplan, particularmente, polisorbato 20 y polisorbato 80 (y opcionalmente mezclas de los mismos). El tensioactivo en modalidades de ejemplo está presente en la composición a una concentración de menos de o de aproximadamente 0.015 % (p/v) $\pm$ 0.005 % (p/v). Por ejemplo, la formulación puede comprender de aproximadamente 0.005 % (p/v) a aproximadamente 0.015 % (p/v) de tensioactivo, por ejemplo, aproximadamente 0.005 % (p/v), aproximadamente 0.006 % (p/v), aproximadamente 0.007 % (p/v), aproximadamente 0.008 % (p/v), aproximadamente 0.009 % (p/v), aproximadamente 0.010 % (p/v), aproximadamente 0.011 % (p/v), aproximadamente 0.012 % (p/v), aproximadamente 0.013 % (p/v), aproximadamente 0.014 % (p/v), aproximadamente 0.015 % (p/v). En aspectos de ejemplo, la formulación comprende aproximadamente 0.005 % (p/v), 0.010 % (p/v), o 0.015 % (p/v) de tensioactivo. En diversos aspectos, el tensioactivo es un polisorbato, por ejemplo, polisorbato 20 o polisorbato 80 o una mezcla de los mismos. Opcionalmente, el tensioactivo está presente a una concentración menor que o de aproximadamente 0.005 % (p/v) a aproximadamente 0.015 % (p/v), opcionalmente, aproximadamente 0.010 % (p/v) $\pm$ 0.0025 % (p/v) de tensioactivo, por ejemplo, aproximadamente 0.005 % (p/v), 0.010 % (p/v) o 0.015 % (p/v) de tensioactivo.

CONCENTRACIÓN DE ANTICUERPOS

En aspectos de ejemplo, la composición que se desvela en la presente comprende el anticuerpo anti-TSLP a una concentración mayor que aproximadamente 100 mg/ml e menor que aproximadamente 300 mg/ml o menor que aproximadamente 250 mg/ml, opcionalmente, a aproximadamente 160 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 180 mg/ml a aproximadamente 225 mg/ml, o de aproximadamente 180 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-TSLP está presente en la composición a una concentración de aproximadamente 160 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, de aproximadamente 160 mg/ml a aproximadamente 240 mg/ml, de aproximadamente 160 mg/ml a aproximadamente 230 mg/ml, de aproximadamente 160 mg/ml a aproximadamente 220 mg/ml, de aproximadamente 160 mg/ml a aproximadamente 210 mg/ml, de aproximadamente 160 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, de aproximadamente 160 mg/ml a aproximadamente 190 mg/ml, de aproximadamente 160 mg/ml a aproximadamente 180 mg/ml, de aproximadamente 160 mg/ml a

aproximadamente 170 mg/ml, de aproximadamente 160 mg/ml a aproximadamente 165 mg/ml, de aproximadamente 165 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, de aproximadamente 170 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, de aproximadamente 180 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, de aproximadamente 190 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, de aproximadamente 210 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, de aproximadamente 220 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, de aproximadamente 230 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, de aproximadamente 240 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-TSLP está presente en la composición a una concentración de aproximadamente 180 mg/ml o aproximadamente 190 mg/ml, aproximadamente 200 mg/ml o aproximadamente 210 mg/ml.

En aspectos de ejemplo, la composición comprende de aproximadamente 160 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml de un anticuerpo anti-TSLP, opcionalmente, de aproximadamente 160 mg/ml a aproximadamente 225 mg/ml o de aproximadamente 160 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml. En diversos aspectos, la composición comprende de aproximadamente 175 mg/ml a aproximadamente 185 mg/ml de un anticuerpo anti-TSLP, opcionalmente, aproximadamente 175 mg/ml, aproximadamente 176 mg/ml, aproximadamente 177 mg/ml, aproximadamente 178 mg/ml, aproximadamente 179 mg/ml, aproximadamente 180 mg/ml, aproximadamente 181 mg/ml, aproximadamente 182 mg/ml, aproximadamente 183 mg/ml, aproximadamente 184 mg/ml, aproximadamente 185 mg/ml). En diversos aspectos, la composición comprende aproximadamente 180 mg/ml de anticuerpo anti-TSLP. En diversas modalidades, la concentración del anticuerpo anti-TSLP es de aproximadamente 189 mg/ml o aproximadamente 190 mg/ml a aproximadamente 230 mg/ml o aproximadamente 231 mg/ml. Opcionalmente, la concentración del anticuerpo anti-TSLP es de aproximadamente 205 mg/ml a aproximadamente 215 mg/ml, opcionalmente, aproximadamente 210 mg/ml o aproximadamente 205 mg/ml, aproximadamente 206 mg/ml, aproximadamente 207 mg/ml, aproximadamente 208 mg/ml, aproximadamente 209 mg/ml, aproximadamente 210 mg/ml, aproximadamente 211 mg/ml, aproximadamente 212 mg/ml, aproximadamente 213 mg/ml, aproximadamente 214 mg/ml, aproximadamente 215 mg/ml.

En aspectos de ejemplo, el anticuerpo anti-TSLP está presente en la composición a una concentración de aproximadamente 140 mg/ml a aproximadamente 210 mg/ml, por ejemplo, aproximadamente 180 mg/ml $\pm$ 10 %, aproximadamente 200 mg/ml $\pm$ 10 %, aproximadamente 210 mg/ml $\pm$ 10 %.

EXCIPIENTES ADICIONALES

En aspectos de ejemplo, la composición de la presente divulgación puede comprender componentes adicionales. La composición, en diversos aspectos, comprende cualquier ingrediente farmacéuticamente aceptable, lo cual incluye, por ejemplo, agentes acidificantes, aditivos, adsorbentes, propelentes en aerosol, agentes de desplazamiento de aire, agentes de

alcalinización, agentes antiaglomerantes, anticoagulantes, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, antisépticos, bases, aglutinantes, agentes tamponantes, agentes quelantes, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, disecantes, detergentes, diluyentes, desinfectantes, disgregantes, agentes dispersantes, agentes potenciadores de la disolución, tintes, emolientes, agentes emulsionantes, estabilizadores de la emulsión, cargas, agentes de formación de películas, potenciadores del sabor, agentes saborizantes, potenciadores del flujo, agentes de gelificación, agentes de granulación, humectantes, lubricantes, mucoadhesivos, bases de ungüento, ungüentos, vehículos oleaginosos, bases orgánicas, bases de pastilla, pigmentos, plastificantes, agentes de pulido, conservantes, agentes secuestrantes, penetradores de la piel, agentes solubilizantes, disolventes, agentes de estabilización, bases de supositorios, surfactantes, tensioactivos, agentes de suspensión, agentes endulzantes, agentes terapéuticos, agentes espesantes, agentes de tonicidad, agentes de toxicidad, agentes que aumentan la viscosidad, agentes que absorben el agua, cosolventes miscibles en agua, suavizantes de agua o agentes humectantes. Véase, por ejemplo, el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Tercera Edición, A. H. Kibbe (Pharmaceutical Press, Londres, RU, 2000), que se incorpora en su totalidad por referencia. *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), que se incorpora en su totalidad por referencia.

pH, VISCOSIDAD Y OSMOLALIDAD

En aspectos alternativos, la composición de la presente divulgación es un líquido. En determinados aspectos, el líquido tiene un pH que es menor que aproximadamente 6.0, opcionalmente, menor que aproximadamente 5.7, o menos de aproximadamente 5.5. En algunos aspectos, el pH es de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.7, aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.5, aproximadamente 4.7 a aproximadamente 5.3, aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.4 o aproximadamente 5.0 a aproximadamente 5.7, por ejemplo, de aproximadamente 4.7, aproximadamente 4.8, aproximadamente 4.9, aproximadamente 5.0, aproximadamente 5.1, aproximadamente 5.2, aproximadamente 5.3 o aproximadamente 5.4 aproximadamente 5.5, aproximadamente 5.6, aproximadamente 5.7. En algunos aspectos, el pH es de aproximadamente 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6 o 5.7. En modalidades de ejemplo, la composición que se desvela en la presente tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 6.75, opcionalmente, de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 6.0.

En algunos aspectos, la composición se caracteriza por una viscosidad reducida, con respecto a una composición líquida que no comprende prolina. En modalidades de ejemplo, la composición se caracteriza por una viscosidad de menos de aproximadamente 24 centiPoise (cP) a 23 °C cuando la concentración del anticuerpo anti-TSLP es menor que 155 mg/ml, opcionalmente, ~6 cP cuando la concentración del anticuerpo anti-TSLP es de aproximadamente 110 mg/ml o aproximadamente 15 cP cuando la concentración del anticuerpo

anti-TSLP es de aproximadamente 140 mg/ml. En determinados aspectos, la composición se caracteriza por una viscosidad de aproximadamente 5 cP a aproximadamente 20 cP, por ejemplo, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 10 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 15 cP a aproximadamente 20 cP, o aproximadamente 5 cP, aproximadamente 6 cP, aproximadamente 7 cP, aproximadamente 8 cP, aproximadamente 9 cP, aproximadamente 10 cP, aproximadamente 11 cP, aproximadamente 12 cP, aproximadamente 13 cP, aproximadamente 14 cP, aproximadamente 15 cP, aproximadamente 16 cP, aproximadamente 17 cP, aproximadamente 18 cP, aproximadamente 19 cP, aproximadamente 20 cP, aproximadamente 21 cP, aproximadamente 22 cP, cuando la concentración del anticuerpo anti-TSLP es menor que 155 mg/ml (por ejemplo, aproximadamente 110 mg/ml, aproximadamente 140 mg/ml).

En determinados aspectos, la composición se caracteriza por una viscosidad de aproximadamente 5 cP a aproximadamente 25 cP, por ejemplo, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 10 cP a aproximadamente 25 cP, aproximadamente 15 cP a aproximadamente 20 cP, o aproximadamente 5 cP, aproximadamente 6 cP, aproximadamente 7 cP, aproximadamente 8 cP, aproximadamente 9 cP, aproximadamente 10 cP, aproximadamente 11 cP, aproximadamente 12 cP, aproximadamente 13 cP, aproximadamente 14 cP, aproximadamente 15 cP, aproximadamente 16 cP, aproximadamente 17 cP, aproximadamente 18 cP, aproximadamente 19 cP, aproximadamente 20 cP, aproximadamente 21 cP, aproximadamente 22 cP, aproximadamente 23 cP, aproximadamente 24 cP, aproximadamente 25 cP, cuando la concentración del anticuerpo anti-TSLP es 180 mg/ml o más (por ejemplo, aproximadamente 180 mg/ml, aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 240 mg/mL). En aspectos de ejemplo, la composición tiene una viscosidad que es de aproximadamente $15 \text{ cP} \pm 5 \text{ cP}$ o aproximadamente $20 \text{ cP} \pm 5 \text{ cP}$ cuando la concentración del anticuerpo es de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 180 mg/ml. A menos que se indique lo contrario, todas las viscosidades que se desvelan en la presente se refieren a una viscosidad medida usando un viscosímetro rotacional a 23°C y a una velocidad de cizalla de aproximadamente 1000 1/s.

En aspectos de ejemplo, la viscosidad de la composición que se desvela en la presente es menor que 100 cP a 23 °C, 1000s^{-1} , opcionalmente, menor que 75 cP a 23 °C, 1000s^{-1} , por ejemplo, menor que 60 cP o menor que 50 cP.

En aspectos de ejemplo, la composición está prevista para la administración subcutánea a un sujeto, y por tanto la composición es isotónica con el sitio de administración previsto. Por ejemplo, la osmolalidad de la composición está, en algunos aspectos, en un intervalo de aproximadamente 270 a aproximadamente 350 mOsm/kg, o aproximadamente 285 a

aproximadamente 345 mOsm/kg, o aproximadamente 300 a aproximadamente 315 mOsm/kg. Por ejemplo, si la solución se encuentra en una forma prevista para administración por vía parenteral, puede volverse isotónica con la sangre (aproximadamente 300 mOsm/kg de osmolalidad). En aspectos de ejemplo, la formulación farmacéutica acuosa tiene una osmolalidad en un intervalo de aproximadamente 200 mOsm/kg a aproximadamente 500 mOsm/kg, o aproximadamente 225 mOsm/kg a aproximadamente 400 mOsm/kg, o aproximadamente 250 mOsm/kg a aproximadamente 350 mOsm/kg. Opcionalmente, la composición es isotónica o tiene una osmolalidad mayor que aproximadamente 350 mOsm/kg.

ESTABILIDAD

En diversas modalidades, menos de aproximadamente el 5 % del anticuerpo se degrada después del almacenamiento a aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C durante al menos o aproximadamente 12 meses, según se determina por Cromatografía de Exclusión por Tamaño (CET). En diversos aspectos, menos de aproximadamente el 5 % del anticuerpo se degrada después del almacenamiento a aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C durante aproximadamente 20 meses a aproximadamente 26 meses, según se determina por Cromatografía de Exclusión por Tamaño (CET). En modalidades de ejemplo, menos de aproximadamente el 5 % del anticuerpo se degrada después del almacenamiento a aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C durante aproximadamente 30 a aproximadamente 40 meses, según se determina por Cromatografía de Exclusión por Tamaño (CET). En modalidades de ejemplo, menos de aproximadamente el 5 % del anticuerpo se degrada después del almacenamiento a aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C durante aproximadamente 2 años a aproximadamente 3 años, según se determina por Cromatografía de Exclusión por Tamaño (CET). Además, por ejemplo, menos del 5% del anticuerpo se degrada después de aproximadamente 24 meses a aproximadamente 36 meses de almacenamiento a de 2°C a 8°C según se determina por cromatografía de exclusión por tamaño (CET), opcionalmente, donde menos del 2% del anticuerpo se degrada después de 24 meses o 36 meses de almacenamiento a de 2°C a 8°C. En diversos aspectos, menos del 5% del anticuerpo se degrada después de al menos 2 semanas (opcionalmente, después de al menos 1 mes, después de al menos 2 meses, después de al menos 3 meses, después de al menos 4 meses, después de al menos 5 meses o después de al menos 6 meses) de almacenamiento a aproximadamente temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C), según se determina por CET. En diversas modalidades, menos del 5% del anticuerpo se degrada después de aproximadamente 24 meses a aproximadamente 36 meses de almacenamiento a de 2°C a 8°C seguido por al menos 2 semanas o al menos aproximadamente 1 mes o al menos aproximadamente 2 meses de almacenamiento a aproximadamente temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C), según se determina por CET. Opcionalmente, menos de aproximadamente el 5 % del anticuerpo se degrada después del almacenamiento a una temperatura mayor que aproximadamente 20°C

durante al menos o aproximadamente 2 semanas, según se determina por Cromatografía de Exclusión por Tamaño (CET), opcionalmente, durante al menos o aproximadamente 4 semanas o aproximadamente 8 semanas. En diversos aspectos, la temperatura es mayor que o de aproximadamente 25°C o mayor que o de aproximadamente 30°C o mayor que o de aproximadamente 40°C.

ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN, JERINGAS Y VIALES

En la presente se proporciona adicionalmente un artículo de fabricación. En realizaciones de ejemplo, el artículo comprende la composición de la presente divulgación, opcionalmente, que comprende de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 5 ml, por ejemplo, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 3 ml de la composición acuosa. En aspectos de la divulgación, la composición se proporciona para almacenamiento o uso, por ejemplo, en un vial para un único uso, jeringa para un único uso, o recipiente principal de vidrio, revestido con vidrio o recubierto con vidrio o autoinyector. En aspectos de ejemplo, la composición se proporciona en una bolsa de sistema de un solo uso o una garrafa de policarbonato para almacenamiento congelado. En aspectos alternativos, la composición está en viales o jeringas de vidrio para almacenamiento a 2°C a 8°C. En la presente se proporciona adicionalmente una jeringa precargada que comprende la composición que se desvela en la presente, opcionalmente, que comprende de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 5 ml, por ejemplo, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 3 ml de la composición. Se proporciona adicionalmente un vial que comprende la composición que se desvela en la presente, opcionalmente, que comprende de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 5 ml, por ejemplo, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 3 ml de la composición acuosa. En diversos aspectos, el artículo, jeringa precargada o vial comprende de aproximadamente 2 ml a aproximadamente 3 ml, por ejemplo, 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, de la composición de la presente divulgación y en diversos aspectos, la composición comprende tezepelumab a una concentración de aproximadamente 180 mg/ml para proporcionar aproximadamente 420 mg de tezepelumab.

En modalidades de ejemplo, la composición se proporciona para su uso en un sistema de administración existente y/o que está diseñado para la autoadministración. En aspectos de ejemplo, se proporciona la composición en una jeringa precargada o un autoinyector, un inyector de pluma, una pluma de doble cámara y similares. En la técnica se conocen tales productos y están disponibles comercialmente. Véase, por ejemplo, Shire, Steven, Monoclonal Antibodies: Meeting the Challenges in Manufacturing, Formulation, Delivery and Stability of Final Drug Product, capítulo 8: Development of delivery device technology to deal with the challenges of highly viscous mAb formulations at high concentration, Woodhead Publishing, Cambridge, RU,

páginas 153-162 (2015). En aspectos de ejemplo, se proporciona la composición para su uso en una autoinyección YpsoMate™, un inyector YpsoMate™ 2.25 o un VarioJect™ (YpsoMed, Burgdorf, Suiza). Otros autoinyectores incluyen, por ejemplo, inyector controlado por el paciente SelfDose™, autoinyector desechable BD Physioject™, inyector de jeringa II Autoject® (Owen Mumford, Oxfordshire, RU). En diversas modalidades, el autoinyector es un autoinyector Ypsomed YpsoMate®. Otros autoinyectores contemplados para los métodos se divulgan en las publicaciones de patentes internacionales WO 2018/226565, WO 2019/094138, WO 2019/178151, WO 20120/072577, WO2020/081479, WO 2020/081480, y la solicitud de patente internacional N°. PCT/US20/70590, PCT/US20/70591, PCT/US20/53180, PCT/US20/53179, PCT/US20/53178, y PCT/US20/53176, que se incorporan como referencia al presente documento.

La composición de la presente divulgación puede ser adecuada para la administración mediante cualquier vía aceptable, que incluye parenteral, y específicamente subcutánea. Por ejemplo, la administración subcutánea puede realizarse en el brazo superior, muslo superior o abdomen. Otras vías incluyen, por ejemplo, la intravenosa, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intranodal e intraesplénica. Se prefiere la vía subcutánea.

Si la composición se encuentra en una forma prevista para la administración a un sujeto, puede volverse isotónica con el sitio de administración previsto. Por ejemplo, si la solución se encuentra en una forma prevista para administración por vía parenteral, puede volverse isotónica con la sangre. La composición normalmente es estéril. En determinadas realizaciones, esto puede lograrse mediante filtración a través de membranas de filtración estériles. En determinadas realizaciones, las composiciones parenterales se ubican, en general, en un recipiente que tiene un puerto de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa de solución intravenosa, o un recipiente que tenga un tapón que pueda perforarse con una aguja de inyección hipodérmica, o una jeringa precargada. En determinadas realizaciones, la composición puede estar almacenada de forma lista para usarse.

ANTICUERPOS ANTI-TSLP

La composición de la presente divulgación comprende un anticuerpo anti-TSLP. En realizaciones de ejemplo, el anticuerpo anti-TSLP se une específicamente a un polipéptido TSLP como se establece en los aminoácidos 29-159 de la SEQ ID NO: 2. La linfopoyetina estromal tímica (TSLP) es una citocina derivada celular epitelial que se produce en respuesta a estímulos proinflamatorios y acciona respuestas inflamatorias alérgicas principalmente hacia su actividad en células dendríticas (Gilliet, J Exp Med. 197: 1059-1067, 2003; Soumelis, Nat Immunol. 3: 673-680, 2002; Reche, J Immunol. 167: 336-343, 2001), mastocitos (Allakhverdi, J Exp Med. 204: 253-258, 2007) y células progenitoras CD34+. Swedin et al., Pharmacol Ther 169: 13-34 (2017). Las señales de TSLP a través de un receptor heterodimérico que consiste

en la cadena alfa del receptor de interleucina (IL)-7 (IL-7R α) y un receptor tipo cadena γ común (TSLPR) (Pandey, Nat Immunol. 1: 59-64, 2000; Park, J Exp Med. 192: 659-669, 2000).

Se aumentan los niveles de ARNm de TSLP humano (Brightling et al., J Allergy Clin Immunol 121: 5-10 quiz 1-2 (2008); Ortega et al., NEJM 371: 1198-1207 (2014)) y proteína (Ortega et al., (2014), citado anteriormente) en las vías respiratorias de individuos asmáticos en comparación con controles y la magnitud de su expresión se correlaciona con gravedad de la enfermedad. Brightling et al, (2008), citado anteriormente. Estudios recientes demostraron asociación de un solo polimorfismo de nucleótido en el locus TSLP humano con la protección contra el asma, asma atópica e hiperreactividad de las vías respiratorias, lo que sugiere que la regulación diferencial de la expresión génica de TSLP podría influir en la susceptibilidad de la enfermedad. (To et al., BMC Public Health 12: 204 (2012); XOLAIR® (omalizumab): Highlights of Prescribing Information 2016. (en https://www.gene.com/download/pdf/xolair_prescribing.pdf.); Bleecker et al., The Lancet 388: 2115-2127 (2016). Estos datos sugieren que el direccionamiento a TSLP puede inhibir múltiples vías biológicas implicadas en el asma.

Estudios no clínicos anteriores de TSLP sugirieron que después de la liberación de TSLP de las células epiteliales de las vías respiratorias o las células estromales, este activa los mastocitos, células dendríticas y linfocitos T para liberar citocinas Th2 (por ejemplo, IL-4/13/5). Los datos en seres humanos recientemente publicados demostraron una buena correlación entre el gen TSLP en tejido y la expresión proteica, un puntaje distintivo del gen de Th2 y eosinófilos en tejido en el asma grave. Por tanto, una terapia dirigida a anti-TSLP puede ser eficaz en pacientes asmáticos con inflamación de tipo Th2 (Shikotra et al, J Allergy Clin Immunol. 129(1): 104-11, 2012).

Los datos de otros estudios sugieren que el TSLP puede promover la inflamación de las vías respiratorias a través de vías independientes de Th2 tales como la interferencia entre el músculo liso de las vías respiratorias y los mastocitos (Allakhverdi et al, J Allergy Clin Immunol. 123(4): 958-60, 2009; Shikotra et al, citado anteriormente). El TSLP también pueden promover la inducción de linfocitos T para diferenciarse en células productoras de citocina Th-17 con un aumento resultante en la inflamación neutrofílica comúnmente observada en el asma más grave (Tanaka et al, Clin Exp Allergy. 39(1): 89-100, 2009). Estos datos y otras pruebas sugieren que el bloqueo de TSLP puede servir para suprimir múltiples vías biológicas que incluyen, pero no se limitan a, las que implican citocinas Th2 (IL-4/13/5).

Se contempla que los anticuerpos específicos para TSLP son útiles en el tratamiento del asma, que incluye asma grave, asma eosinofílica, asma no eosinofílica/ eosinofílica baja y otras formas de asma descritas en la presente.

Los agentes de unión específicos tales como anticuerpos y variantes de anticuerpos que se unen a su antígeno diana, por ejemplo, TSLP, son útiles en los métodos de la divulgación.

En una realización, el agente de unión específico es un anticuerpo. Los anticuerpos pueden ser monoclonales (MAb); recombinantes; quiméricos; humanizados, tales como injertados con región determinante de complementariedad (CDR); humanos; variantes de anticuerpos que incluyen de cadena simple; y/o biespecíficos; así como fragmentos; variantes; o derivados de estos. Los fragmentos de anticuerpo incluyen las partes del anticuerpo que se unen a un epítipo en el polipéptido de interés. Los ejemplos de dichos fragmentos incluyen fragmentos Fab y F(ab') generados mediante escisión enzimática de anticuerpos de longitud completa. Otros fragmentos de unión incluyen los generados mediante técnicas de ADN recombinante, tales como la expresión de plásmidos recombinantes que contienen secuencias de ácido nucleico que codifican regiones variables de anticuerpo.

Los anticuerpos monoclonales se pueden modificar para su uso como productos terapéuticos o de diagnóstico. Una realización es un anticuerpo "quimérico" donde una parte de la cadena pesada (H) y/o cadena ligera (L) es idéntica u homóloga a una secuencia correspondiente en anticuerpos derivados de una especie particular o perteneciente a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras que la cadena o las cadenas restantes son idénticas u homólogas a una secuencia correspondiente en anticuerpos derivados de otras especies o pertenecientes a otra clase o subclase de anticuerpos. También se incluyen fragmentos de dichos anticuerpos siempre que presenten la actividad biológica deseada. Véase la Pat. de EE.UU. N.º 4,816,567; Morrison et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. 81: 6851-55.

En otra realización, un anticuerpo monoclonal es un anticuerpo "humanizado". En la técnica se conocen métodos para humanizar anticuerpos no humanos. Véanse las Pat. de EE.UU. N.º 5,585,089 y 5,693,762. Generalmente, un anticuerpo humanizado tiene uno o más restos de aminoácidos introducidos de una fuente que es no humana. Se puede realizar la humanización por ejemplo, usando métodos descritos en la técnica (Jones et al., 1986, Nature 321: 522-25; Riechmann et al., 1998, Nature 332: 323-27; Verhoeyen et al., 1988, Science 239: 1534-36), sustituyendo al menos una parte de una región determinante de complementariedad de roedor para las regiones correspondientes de un anticuerpo humano.

La divulgación también comprende anticuerpos humanos y variantes de anticuerpos (que incluyen fragmentos de anticuerpos) que se unen a TSLP. Usar animales transgénicos (por ejemplo, ratones) que son capaces de producir un repertorio de anticuerpos humanos en ausencia de producción de inmunoglobulina endógena tales como anticuerpos se producen mediante inmunización con un antígeno polipéptido (es decir, con al menos 6 aminoácidos contiguos), opcionalmente conjugados con un portador. Véase, por ejemplo, Jakobovits et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 90: 2551-55; Jakobovits et al., 1993, Nature 362: 255-58; y Bruggermann et al., 1993, Year in Immunol. 7: 33. Véanse también las solicitudes de PCT N.º PCT/US96/05928 y PCT/US93/06926. Se describen métodos adicionales en la patente de EE. UU. N.º. 5,545,807, solicitudes de PCT N.º PCT/US91/245 y PCT/GB89/01207, y Patente

Europea N° 546073B1 y 546073A1. Los anticuerpos humanos también se pueden producir mediante la expresión de ADN recombinante en células hospedadoras o mediante la expresión en células de hibridoma como se describe en la presente.

Los anticuerpos y/o variantes de anticuerpos quiméricos, injertados con CDR, y humanizados se producen normalmente mediante métodos recombinantes. Se introducen ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos en células hospedadoras y se expresan usando materiales y procedimientos descritos en la presente. En una realización preferida, los anticuerpos se producen en células hospedadoras de mamífero, tales como células CHO. Los anticuerpos monoclonales (por ejemplo, humanos) se pueden producir mediante la expresión de ADN recombinante en células hospedadoras o mediante la expresión en células de hibridoma como se describe en la presente.

Anticuerpos y variantes de anticuerpos (incluyendo fragmentos de anticuerpos) útiles en los presentes métodos comprenden un anticuerpo anti-TSLP que comprende (A) un dominio variable de cadena ligera que comprende: (i) una secuencia de CDR1 de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID NO: 3; (ii) una secuencia de CDR2 de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID NO: 4; (iii) una secuencia de CDR3 de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID NO: 5; y (B) un dominio variable de cadena pesada que comprende: (i) una secuencia de CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 6; (ii) una secuencia de CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 7; y (iii) una secuencia de CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 8.

También se contempla un anticuerpo o variante de anticuerpo que comprende (A) un dominio variable de cadena ligera seleccionado del grupo que consiste en: (i) una secuencia de aminoácidos al menos un 80 % (por ejemplo, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, mayor que 95 %) idéntica a la SEQ ID NO: 12; (ii) una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de polinucleótidos que es al menos un 80 % (por ejemplo, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, mayor que 95 %) idéntica a la SEQ ID NO: 11; (iii) una secuencia de aminoácidos codificada por un polinucleótido que se hibrida, en condiciones moderadamente estrictas, con el complemento de un polinucleótido que consiste en la SEQ ID NO: 11; y (B) un dominio variable de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste en: (i) una secuencia de aminoácidos al menos un 80 % (por ejemplo, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, mayor que 95 %) idéntica a la SEQ ID NO: 10; (ii) una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de polinucleótidos que es al menos un 80 % (por ejemplo, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, mayor que 95 %) idéntica a la SEQ ID NO: 9;

(iii) una secuencia de aminoácidos codificada por un polinucleótido que se hibrida, en condiciones moderadamente estrictas, con el complemento de un polinucleótido que consiste en la SEQ ID NO: 9; o (C) un dominio variable de cadena ligera de (A) y un dominio variable de cadena pesada de (A), donde el anticuerpo o la variante de anticuerpo se une específicamente a un polipéptido TSLP, tal como se establece en los aminoácidos 29-159 de la SEQ ID NO: 2.

En modalidades de ejemplo, el anticuerpo anti-TSLP comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14, o una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14.

Tezepelumab es un anticuerpo anti-TSLP de ejemplo que comprende (A) un dominio variable de cadena ligera que comprende: (i) una secuencia de CDR1 de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID NO: 3; (ii) una secuencia de CDR2 de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID NO: 4; (iii) una secuencia de CDR3 de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID NO: 5; y (B) un dominio variable de cadena pesada que comprende: (i) una secuencia de CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 6; (ii) una secuencia de CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 7; y (iii) una secuencia de CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 8.

Tezepelumab también comprende:

(A) un dominio variable de cadena ligera seleccionado del grupo que consiste en:

- (i) una secuencia de aminoácidos al menos un 80 % idéntica a la SEQ ID NO: 12;
- (ii) una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de polinucleótidos que es al menos un 80 % idéntica a la SEQ ID NO: 11;
- (iii) una secuencia de aminoácidos codificada por un polinucleótido que se hibrida, en condiciones moderadamente estrictas, con el complemento de un polinucleótido que consiste en la SEQ ID NO: 11; y

(B) un dominio variable de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste en:

- (i) una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 % idéntica a la SEQ ID NO: 10;
- (ii) una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de polinucleótidos que es al menos un 80 % idéntica a la SEQ ID NO: 9;
- (iii) una secuencia de aminoácidos codificada por un polinucleótido que se hibrida, en condiciones moderadamente estrictas, con el complemento de un polinucleótido que consiste en la SEQ ID NO: 9; o

(C) un dominio variable de cadena ligera de (A) y un dominio variable de cadena pesada de (B).

Se conocen en la técnica otros anticuerpos anti-TSLP de ejemplo. Véanse, por ejemplo, las solicitudes de publicación de patente internacional N° WO2017/042701, WO2016/142426, WO2010/017468, la solicitud de publicación de patente de EE. UU. N° US2012/0020988 y la patente de EE. UU. N° 8,637,019. En aspectos de ejemplo, el anticuerpo anti-TSLP es un anticuerpo desvelado en una de estas publicaciones.

En diversas realizaciones, el anticuerpo anti-TSLP o la variante del anticuerpo de este es bivalente y se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo recombinante, un fragmento de anticuerpo de unión a antígenos, un anticuerpo de cadena simple, un anticuerpo monomérico, un diacuerpo, un triacuerpo, un fragmento Fab, un anticuerpo IgG1, un anticuerpo IgG2, un anticuerpo IgG3 y un anticuerpo IgG4. En aspectos de ejemplo, el anticuerpo anti TSLP es un anticuerpo anti-IgG2.

En diversas realizaciones, la variante del anticuerpo anti-TSLP se selecciona del grupo que consiste en un diacuerpo, triacuerpo, tetracuerpo, fragmento Fab, anticuerpo de un solo dominio, scFv, donde la dosis se ajusta de modo que los sitios de unión sean equimolares con respecto a los dosificados mediante anticuerpos bivalentes. En aspectos de ejemplo, ambos sitios de unión del anticuerpo tienen una unión idéntica a TSLP.

Se contempla que el anticuerpo o la variante del anticuerpo sea un anticuerpo IgG2. Los ejemplos de secuencias para una región constante de IgG2 humana se encuentran disponibles en la base de datos Uniprot como Uniprot número P01859, que se incorpora en la presente por referencia. La información, que incluye la información de las secuencias para otras regiones constantes de cadena ligera y pesada de anticuerpos, también se encuentra disponible públicamente a través de la base de datos Uniprot, así como en otras bases de datos conocidas para los expertos en el área de la producción y modificación genética de anticuerpos.

En determinadas realizaciones, los derivados de anticuerpos incluyen anticuerpos glicosilados tetraméricos en donde la cantidad y/o el tipo de sitios de glicosilación se han alterado en comparación con las secuencias de aminoácidos de un polipéptido original. En determinadas realizaciones, las variantes comprenden una cantidad mayor o menor de sitios de glicosilación unidos a N que la proteína nativa. De manera alternativa, las sustituciones que eliminan esta secuencia eliminarán una cadena de carbohidratos unidos a N existente. También se proporciona una reorganización de las cadenas de carbohidratos unidos a N existente donde se elimina uno o más sitios de glicosilación unidos a N (normalmente los de origen natural) y se crea uno o más sitios unidos a N nuevos. Las variantes de anticuerpos adicionales preferidas incluyen variantes de cisteína, donde se elimina uno o más restos de cisteína o se sustituye con otro aminoácido (por ejemplo, serina) en comparación con la secuencia de aminoácidos original.

Las variantes de cisteína pueden ser útiles cuando los anticuerpos se deben plegar nuevamente en una conformación biológicamente activa tal como después del aislamiento de cuerpos de inclusión insolubles. Las variantes de cisteína tienen, generalmente, menos restos de cisteína que la proteína nativa, y normalmente presentan un número par para minimizar las interacciones que son resultado de cisteínas no apareadas.

Los expertos en la técnica pueden determinar las sustituciones deseadas de aminoácidos (conservadoras o no conservadoras) en el momento que se deseen dichas sustituciones. En determinadas realizaciones, se pueden usar sustituciones de aminoácidos para identificar restos de anticuerpos importantes para el TSLP humano, o para aumentar o disminuir la afinidad de los anticuerpos con el TSLP humano descrito en la presente.

De acuerdo con determinadas realizaciones, las sustituciones de aminoácidos preferidas son las que: (1) reducen la susceptibilidad a la proteólisis, (2) reducen la susceptibilidad a la oxidación, (3) alteran la afinidad de unión para los complejos formadores de proteínas, (4) alteran las afinidades de unión, y/o (4) confieren o modifican otras propiedades fisicoquímicas o funcionales de dichos polipéptidos. De acuerdo con determinadas realizaciones, las sustituciones de aminoácidos simples o múltiples (por ejemplo, las sustituciones de aminoácidos conservadoras) pueden realizarse en la secuencia de origen natural (en determinadas realizaciones, en la parte del polipéptido fuera de los dominios que forman contactos intermoleculares). En determinadas realizaciones, normalmente, una sustitución de aminoácidos conservadora no debería cambiar sustancialmente las características estructurales de la secuencia original (por ejemplo, una sustitución de aminoácidos no debería tender a romper la hélice que se manifiesta en la secuencia original, ni a desorganizar otros tipos de estructuras secundarias que caracterizan la secuencia original). Se describen ejemplos de estructuras polipeptídicas secundarias y terciarias reconocidas en la técnica en *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, Nueva York (1984)); *Introduction to Protein Structure* (C. Branden y J. Tooze, eds., Garland Publishing, Nueva York, N.Y. (1991)); y Thornton et al. *Nature* 354: 105 (1991), que se incorporan a la presente por referencia.

De conformidad con lo anterior, en algunos aspectos, la composición de la presente divulgación comprende de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 140 mg/ml de anticuerpo anti-TSLP, aproximadamente 0.01 % (p/v) $\pm$ 0.005 % (p/v) de polisorbato 80, más de aproximadamente 2.5 % (p/v) y menos de aproximadamente 3.0 % (p/v) de L-prolina y aproximadamente 20 mM a aproximadamente 30 mM de acetato, en donde la viscosidad de la composición es menor que aproximadamente 20 cP (por ejemplo, 15 cP) en 23°C y el pH es menor que aproximadamente 5.5, opcionalmente, aproximadamente 5.2. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TSLP comprende (A) un dominio variable de cadena ligera que comprende: (i) una secuencia de CDR1 de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos

establecidas en la SEQ ID NO: 3; (ii) una secuencia de CDR2 de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID NO: 4; (iii) una secuencia de CDR3 de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID NO: 5; y (B) un dominio variable de cadena pesada que comprende: (i) una secuencia de CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 6; (ii) una secuencia de CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 7; y (iii) una secuencia de CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 8. En modalidades de ejemplo, la composición comprende aproximadamente 110 mg/ml de un anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo tezepelumab, 0.01 % (p/v) de polisorbato 80, aproximadamente 2.5 % (p/v) a aproximadamente 3.0 % (p/v) de L-prolina y de aproximadamente 20 mM a aproximadamente 22 mM de acetato, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 5.2, en donde el anticuerpo anti-TSLP comprende opcionalmente (A) un dominio variable de cadena ligera que comprende: (i) una secuencia de CDR1 de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID NO: 3; (ii) una secuencia de CDR2 de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID NO: 4; (iii) una secuencia de CDR3 de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID NO: 5; y (B) un dominio variable de cadena pesada que comprende: (i) una secuencia de CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 6; (ii) una secuencia de CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 7; y (iii) una secuencia de CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 8. En modalidades alternativas, la composición comprende aproximadamente 140 mg/ml de un anticuerpo anti-TSLP, por ejemplo tezepelumab, 0.01 % (p/v) de polisorbato 80, aproximadamente 2.6 % (p/v) a aproximadamente 2.7 % (p/v) de L-prolina y de aproximadamente 23 mM a aproximadamente 25 mM de acetato, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 5.2, en donde el anticuerpo anti-TSLP comprende opcionalmente (A) un dominio variable de cadena ligera que comprende: (i) una secuencia de CDR1 de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID NO: 3; (ii) una secuencia de CDR2 de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID NO: 4; (iii) una secuencia de CDR3 de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID NO: 5; y (B) un dominio variable de cadena pesada que comprende: (i) una secuencia de CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 6; (ii) una secuencia de CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 7; y (iii) una secuencia de CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 8.

De acuerdo con lo anterior, en algunos aspectos, la composición de la presente divulgación comprende de aproximadamente 180 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL de anticuerpo anti-TSLP, aproximadamente el 0.01% (p/v) $\pm$ 0.005% (p/v) de polisorbato 80, 15-190 mM de base de arginina, 25-200 mM de ácido glutámico y 0-250 mM de prolina, donde la viscosidad de la composición es menos de aproximadamente 22 cP (por ejemplo, 15, 17 o 20 cP) a 23°C y el pH es menos de aproximadamente 5.7, opcionalmente, aproximadamente 5.4. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TSLP comprende (A) un dominio variable de cadena ligera que comprende: (i) una secuencia CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:3; (ii) una secuencia CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:4; y (iii) una secuencia CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:5; y (B) un dominio variable de cadena pesada que comprende: (i) una secuencia CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:6; (ii) una secuencia CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:7, y (iii) una secuencia CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:8. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 140 mM de base de arginina y 150 mM de ácido glutámico. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 140 mM de base de arginina, 150 mM de ácido glutámico, el 0.01% (p/v) de Polisorbato 80, pH 5.4. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 80 mM de base de arginina, 85 mM de ácido glutámico y 100 mM de L-Prolina. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 80 mM de base de arginina, 85 mM de ácido glutámico, 100 mM de L-Prolina, el 0.01% (p/v) de Polisorbato 80, pH 5.4.

De acuerdo con lo anterior, en algunos aspectos, la composición de la presente divulgación comprende de aproximadamente 180 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL de anticuerpo anti-TSLP, aproximadamente el 0.01% (p/v) $\pm$ 0.005% (p/v) de polisorbato 80, 10-125 mM de base de arginina, 25-225 mM de ácido glutámico y 0-250 mM de prolina, donde la viscosidad de la composición es menos de aproximadamente 22 cP (por ejemplo, 15, 17 o 20 cP) a 23°C y el pH es menos de aproximadamente 5.7, opcionalmente, aproximadamente 5.4. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TSLP comprende (A) un dominio variable de cadena ligera que comprende: (i) una secuencia CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:3; (ii) una secuencia CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:4; y (iii) una secuencia CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:5; y (B) un dominio variable de cadena pesada que comprende: (i) una secuencia CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:6; (ii) una secuencia CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en

SEQ ID NO:7, y (iii) una secuencia CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:8. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 95 mM de base de arginina y 170 mM de ácido glutámico. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 50 mM de base de arginina, 95 mM de ácido glutámico y 85 mM de L-Prolina. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 95 mM de base de arginina, 170 mM de ácido glutámico, el 0.01% (p/v) de polisorbato 80, pH 5.4. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 50 mM de base de arginina, 95 mM de ácido glutámico y 85 mM de L-Prolina, el 0.01% (p/v) de polisorbato 80, pH 5.4.

De acuerdo con lo anterior, en algunos aspectos, la composición de la presente divulgación comprende de aproximadamente 180 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL de anticuerpo anti-TSLP, aproximadamente el 0.01% (p/v) $\pm$ el 0.005% (p/v) de polisorbato 80, comprende 15-130 mM de calcio, 30-300 mM de glutamato y 0-250 mM de prolina, donde la viscosidad de la composición es menos de aproximadamente 20 cP (por ejemplo, 15 o 17 cP) a 23°C y el pH es menos de aproximadamente 5.5, opcionalmente, aproximadamente 5.0. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TSLP comprende (A) un dominio variable de cadena ligera que comprende: (i) una secuencia CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:3; (ii) una secuencia CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:4; y (iii) una secuencia CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:5; y (B) un dominio variable de cadena pesada que comprende: (i) una secuencia CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:6; (ii) una secuencia CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:7, y (iii) una secuencia CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:8. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 100 mM de calcio y 230 mM de glutamato. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 60 mM de calcio, 140 mM de glutamato y 70 mM de L-Prolina. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 100 mM de calcio, 230 mM de glutamato, el 0.01% (p/v) de polisorbato 80, pH 5.0. En diversas modalidades, la composición acuosa que comprende 60 mM de calcio, 140 mM de glutamato, 70 mM de L-Prolina, el 0.01% (p/v) de polisorbato 80, pH 5.0.

De acuerdo con lo anterior, en algunos aspectos, la composición de la presente divulgación comprende de aproximadamente 180 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL de anticuerpo anti-TSLP, aproximadamente el 0.01% (p/v) $\pm$ el 0.005% (p/v) de polisorbato 80, 15-195 mM de calcio y 25-320 mM y 0-220 mM de prolina, donde la viscosidad de la composición es menos de aproximadamente 20 cP (por ejemplo, 15 o 17 cP) a 23°C y el pH es menos de aproximadamente 5.5, opcionalmente, aproximadamente 5.0. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TSLP comprende (A) un dominio variable de cadena ligera que comprende: (i) una

secuencia CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:3; (ii) una secuencia CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:4; y (iii) una secuencia CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:5; y (B) un dominio variable de cadena pesada que comprende: (i) una secuencia CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:6; (ii) una secuencia CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:7, y (iii) una secuencia CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:8. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 110 mM de calcio y 240 mM de ácido glutámico. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 70 mM de calcio, 145 mM de glutamato y 60 mM de L-Prolina. En diversas modalidades, la composición acuosa que comprende 110 mM de calcio, 240 mM de glutamato, el 0.01% (p/v) polisorbato 80, pH 5.0. En diversas modalidades, la composición acuosa comprende 70 mM de calcio, 145 mM de glutamato, 60 mM de L-Prolina, el 0.01% (p/v) de polisorbato 80, pH 5.0.

MÉTODOS DE USO

Sin quedar ligados a una teoría en particular y basándose al menos en parte en los datos presentados en la presente, las composiciones que se desvelan en la presente son particularmente adecuadas para el tratamiento de pacientes que padecen una enfermedad inflamatoria. Tal como se usa en la presente, "enfermedad inflamatoria" hace referencia a una afección médica que implica una inflamación anormal causada por el ataque del sistema inmunitario a las propias células o tejidos del cuerpo, que puede dar como resultado dolor crónico, enrojecimiento, hinchazón, rigidez y daño a los tejidos normales. Las enfermedades inflamatorias incluyen, por ejemplo, asma, úlcera péptica crónica, tuberculosis, periodontitis, sinusitis, hepatitis activa, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, osteoartritis, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, dermatitis atópica, esofagitis eosinofílica (EoE), pólipos nasales, urticaria espontánea crónica, enfermedad dirigida por Ig (tal como nefropatía por IgA y nefritis lúpica), gastritis eosinofílica, sinusitis crónica sin pólipos nasales y fibrosis pulmonar idiopática (IPF) y similares. En aspectos de ejemplo, la enfermedad inflamatoria es el asma, la dermatitis atópica, EPOC, esofagitis eosinofílica (EoE), pólipos nasales y urticaria espontánea crónica, enfermedad dirigida por Ig (tal como nefropatía por IgA y nefritis lúpica), gastritis eosinofílica, sinusitis crónica sin pólipos nasales y fibrosis pulmonar idiopática (IPF). En aspectos de ejemplo, la enfermedad inflamatoria es la dermatitis atópica (DA). En diversos aspectos, la enfermedad inflamatoria es asma. En diversos aspectos, la enfermedad inflamatoria es EPOC.

En consecuencia, en la presente se proporciona el uso de la composición que se desvela en la presente para tratar una enfermedad inflamatoria. En aspectos de ejemplo, la enfermedad

inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en: asma, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), esofagitis eosinofílica (EoE), pólipos nasales, urticaria espontánea crónica, enfermedad dirigida por Ig (tal como nefropatía por IgA y nefritis lúpica), gastritis eosinofílica, sinusitis crónica sin pólipos nasales y fibrosis pulmonar idiopática (IPF). Opcionalmente, la enfermedad inflamatoria es la dermatitis atópica. En diversos aspectos, la enfermedad inflamatoria es asma. En diversos aspectos, la enfermedad inflamatoria es EPOC. Además, la presente divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un sujeto. En realizaciones de ejemplo, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición que se desvela en la presente. En diversos aspectos, la enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en: asma, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), esofagitis eosinofílica (EoE), pólipos nasales, urticaria espontánea crónica, enfermedad dirigida por Ig (tal como nefropatía por IgA y nefritis lúpica), gastritis eosinofílica, sinusitis crónica sin pólipos nasales y fibrosis pulmonar idiopática (IPF). Opcionalmente, la enfermedad inflamatoria es la dermatitis atópica. En diversas modalidades, la composición que se desvela en la presente se administra al sujeto mediante administración subcutánea. En modalidades de ejemplo, se administra al sujeto de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 5 ml, por ejemplo, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 3 ml de la composición acuosa.

ASMA

El término "asma", tal como se usa en la presente, se refiere a asma no eosinofílica, eosinofílica, alérgica y no alérgica.

La expresión "asma alérgica", tal como se usa en la presente, se refiere al asma desencadenada por uno o más alérgenos. Dichos pacientes tienen un nivel de inmunoensayo de enzima de fluorescencia (FEIA) de IgE positivo con respecto a uno o más alérgenos que desencadenan una respuesta asmática.

Normalmente, el asma más alérgica se asocia a la inflamación de tipo Th2.

La expresión "asma no alérgica" se refiere a pacientes que tienen eosinófilos bajos, Th2 bajos o IgE bajos en el momento del diagnóstico. Normalmente, un paciente que tiene "asma no alérgica" es negativo en el inmunoensayo de enzima de fluorescencia (FEIA) de IgE en respuesta a un panel de alérgenos, que incluyen alérgenos específicos de la región. Además del recuento de IgE bajo, estos pacientes tienen recuentos de eosinófilos bajos o nulos y recuentos de Th2 bajos en el momento del diagnóstico.

La expresión "asma grave", tal como se usa en la presente, se refiere a un asma que requiere un tratamiento de alta intensidad (por ejemplo, GINA etapa 4 y etapa 5) para mantener un buen control, o donde no se logra un buen control a pesar del tratamiento de alta intensidad (GINA, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) diciembre 2012).

La expresión "asma eosinofílica", tal como se usa en la presente, se refiere a un paciente con asma que tiene un análisis de recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 250 células/ μ l. El asma "eosinofílica baja" se refiere a pacientes con asma con menos de 250 células/ μ l en sangre o suero.

La expresión "inflamación de tipo Th2", tal como se usa en la presente, se refiere a un sujeto con un análisis de recuento de eosinófilos en sangre ≥ 140 células/ μ l y un análisis del nivel total de IgE en suero de > 100 UI/ml (Corren et al, N Engl J Med. 22; 365(12): 1088-98, 2011). Un perfil o una población de asma con "Th2 alto" se refiere a un sujeto con IgE > 100 UI/ml y un recuento de eosinófilos en sangre ≥ 140 células/ μ l. Una población de asma con "Th2 bajo" se refiere a un sujeto con IgE < 100 UI/ml y un recuento de eosinófilos en sangre ≤ 140 células/ μ l

DERMATITIS ATÓPICA

En diversas modalidades, la enfermedad inflamatoria es la dermatitis atópica (DA), que es una enfermedad cutánea inflamatoria alérgica común, también conocida como eczema. La DA es el trastorno cutáneo más común en los niños y se caracteriza por un fuerte picor e inflamación de la piel y por placas crónicas liquenificadas, más escamosas. Si bien se desconoce la causa de la DA, la teoría actual es que la DA es una afección en la que la barrera cutánea primaria está alterada conduciendo a otras afecciones atópicas. La DA se revisa en Kapur et al., Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* **14**, 52 (2018) doi: 10.1186/s13223-018-0281-6. La DA, al igual que el asma y la rinitis alérgica, implica una inflamación alérgica mediada por linfocitos T auxiliares de tipo 2 (Th2), provocada por la secreción de IL-4, IL-5, IL-13 y TNF α por los linfocitos T CD4+. Estas citocinas provocan un aumento de la producción de anticuerpos IgE por los linfocitos B e IgG se une a mastocitos, facilitando el inicio de las reacciones alérgicas y la conducción de los leucocitos dentro de la dermis cutánea. Indra, Exper Rev Proteomics 10(4): 309-311 (2013). En aspectos de ejemplo, la DA se caracteriza por una expresión mayor de TSLP. En diversos aspectos, la DA se caracteriza por la secreción de TSLP por los queratinocitos epidérmicos, lo que desencadena una inflamación asociada a citocinas TH2.

En aspectos de ejemplo, la DA es crónica y puede rebrotar periódicamente. En diversos aspectos, el paciente experimenta uno o más de los siguientes síntomas de DA:

- piel seca, picor, que puede ser grave, especialmente por la noche,
- manchas de color rojo a marrón o gris (por ejemplo, localizadas en las manos, los pies, los tobillos, las muñecas, el cuello, la parte superior del pecho, los párpados, el interior del codo o la rodilla, la cara o el cuero cabelludo),
- pequeñas protuberancias elevadas,
- piel escamosa engrosada y agrietada, y

- piel en carne viva, sensible e hinchada por el rascado.

(De [mayoclinic.org/diseases-conditions/atopic-dermatitis-eczema/symptoms-causes/syc-20353273](https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/atopic-dermatitis-eczema/symptoms-causes/syc-20353273))

En diversos aspectos, la DA existe con uno o más de asma, fiebre del heno, picor crónico, piel escamosa, infección cutánea, dermatitis irritante de las manos, rinitis alérgica, dermatitis alérgica de contacto o problemas de sueño.

En diversas realizaciones, el uso de la composición que se desvela en la presente elimina la necesidad de terapia con corticoesteroides u otros medicamentos usados para tratar la DA.

En realizaciones alternativas, los métodos comprenden administrar la composición que se desvela en la presente en combinación con otro tratamiento anti-DA o antiinflamatorio. Por ejemplo, en diversos aspectos, el método comprende adicionalmente administrar un corticoesteroide (por ejemplo, prednisona) o inhibidor de calcineurina (por ejemplo, tacrolimus, pimecrolimus), un antibiótico o un producto biológico (por ejemplo, dupilumab). En aspectos de ejemplo, el método comprende adicionalmente un tratamiento de terapia con luz, por ejemplo, fototerapia con luz solar, UVA o UVB.

SUJETOS

Se contempla que el sujeto sea un ser humano. El sujeto puede ser un adulto, un adolescente o un niño.

En diversos aspectos, el sujeto muestra signos o síntomas de la enfermedad inflamatoria, por ejemplo, DA o EPOC, tal como uno cualquiera o más de los descritos anteriormente. En diversos aspectos, el sujeto también padece uno o más de asma, fiebre del heno, picor crónico, piel escamosa, infección cutánea, dermatitis irritante de las manos, dermatitis alérgica de contacto o problemas de sueño. En diversos aspectos, el sujeto ha sido tratado anteriormente o está siendo tratado actualmente con un tratamiento anti-DA o antiinflamatorio, por ejemplo, un corticoesteroide (por ejemplo, prednisona) o inhibidor de calcineurina (por ejemplo, tacrolimus, pimecrolimus), un antibiótico o un producto biológico (por ejemplo, dupilumab). En aspectos de ejemplo, el método comprende adicionalmente un tratamiento de terapia con luz, por ejemplo, fototerapia con luz solar, UVA o UVB. Opcionalmente, el sujeto nunca ha sido tratado con ninguno de: un corticoesteroide (por ejemplo, prednisona) o inhibidor de calcineurina (por ejemplo, tacrolimus, pimecrolimus), un antibiótico o un producto biológico (por ejemplo, dupilumab). En aspectos de ejemplo, el método comprende adicionalmente un tratamiento de terapia con luz, por ejemplo, fototerapia con luz solar, UVA o UVB.

POSOLOGÍAS TERAPÉUTICAS, DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Las composiciones del anticuerpo terapéutico (o variante del anticuerpo) se pueden administrar al paciente en múltiples sitios. Las múltiples administraciones pueden realizarse de forma simultánea o pueden administrarse durante un período de tiempo. En determinados casos es beneficioso proporcionar un flujo continuo de la composición terapéutica. Se puede administrar una terapia adicional en base a un período, por ejemplo, por hora, día, semana, cada 2 semanas, cada 3 semanas, por mes o a un intervalo mayor.

En diversas realizaciones, las cantidades de agente terapéutico, tales como un anticuerpo bivalente con dos sitios de unión a TSLP, en una dosificación dada pueden variar de acuerdo con el tamaño del individuo al que se administra la terapia así como las características del trastorno que se trata.

En tratamientos de ejemplo, la composición proporciona una dosis del anticuerpo anti-TSLP o variante de anticuerpo dentro del intervalo de aproximadamente 210 mg a aproximadamente 420 mg por dosis diaria. Por ejemplo, la dosis proporcionada puede ser de aproximadamente 210 mg, 280 mg o 420 mg. En diversas realizaciones, la composición que comprende el anticuerpo anti-TSLP o la variante de anticuerpo puede administrarse a una dosis de aproximadamente 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410 o 420 mg por dosis. Estas concentraciones se pueden administrar como una forma de dosificación única o como dosis múltiples. Las dosis anteriores se proporcionan cada dos semanas o cada cuatro semanas. En diversas realizaciones, el anticuerpo anti-TSLP o la variante de anticuerpo se administra en una única dosis de 280 mg o 420 mg cada dos semanas o cada cuatro semanas. En diversas realizaciones, el anticuerpo anti-TSLP o la variante del anticuerpo se administra en una única dosis de 210 mg cada dos semanas o cada cuatro semanas. En diversas realizaciones, la composición que comprende más de aproximadamente 100 mg/ml, o más de aproximadamente 140 mg/ml, de anticuerpo anti-TSLP tal como se describe en el presente documento se administra al sujeto en un intervalo de cada dos semanas o cada cuatro semanas.

Para las variantes del anticuerpo, las cantidades de variante de anticuerpo deben ser tales que la cantidad de sitios de unión a TSLP que se encuentran en la dosis tengan una cantidad equimolar de sitios de unión a TSLP con respecto al anticuerpo bivalente canónico descrito anteriormente.

Se contempla que la composición de la presente divulgación que comprende el anticuerpo anti-TSLP o la variante del anticuerpo se administra cada 2 semanas o cada 4 semanas durante un período de al menos 4 meses, 6 meses, 9 meses, 1 año o más. En diversas realizaciones, la administración es subcutánea o intravenosa.

MÉTODOS DE FABRICACIÓN

Además, se proporcionan métodos de preparación de la composición de la presente divulgación en la presente. En consecuencia, se proporcionan adicionalmente métodos de

preparación de una composición de anticuerpos estable y líquida que tiene una viscosidad de menos de aproximadamente 100 cP y que comprende (A) un anticuerpo anti-TSLP a una concentración mayor que aproximadamente 140 mg/ml, (B) un tensioactivo y (C) un aminoácido básico o una sal del mismo, una sal de calcio, una sal de magnesio, o una combinación de las mismas. En realizaciones de ejemplo, el método comprende: (i) combinar el anticuerpo con una solución acuosa que comprende de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 200 mM o aproximadamente 50 mM a aproximadamente 150 mM de aminoácido básico o una sal del mismo, una sal de calcio, una sal de magnesio o una combinación de las mismas y (ii) añadir un tensioactivo para conseguir una concentración final de aproximadamente 0.01 % (p/v) $\pm$ 0.005 % (p/v) de tensioactivo.

En aspectos de ejemplo, la composición comprende de aproximadamente 160 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml de un anticuerpo anti-TSLP, opcionalmente, de aproximadamente 180 mg/ml a aproximadamente 225 mg/ml o de aproximadamente 180 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml. Opcionalmente, la composición comprende de aproximadamente 160 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml de un anticuerpo anti-TSLP, opcionalmente, de aproximadamente 165 mg/ml a aproximadamente 225 mg/ml o de aproximadamente 165 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml. En diversos aspectos, la composición comprende de aproximadamente 175 mg/ml a aproximadamente 185 mg/ml de un anticuerpo anti-TSLP, opcionalmente, aproximadamente 175 mg/ml, aproximadamente 176 mg/ml, aproximadamente 177 mg/ml, aproximadamente 178 mg/ml, aproximadamente 179 mg/ml, aproximadamente 180 mg/ml, aproximadamente 181 mg/ml, aproximadamente 182 mg/ml, aproximadamente 183 mg/ml, aproximadamente 184 mg/ml, aproximadamente 185 mg/ml). En diversos aspectos, la composición comprende aproximadamente 180 mg/ml de anticuerpo anti-TSLP. En diversas modalidades, la concentración del anticuerpo anti-TSLP es de aproximadamente 189 mg/ml o aproximadamente 190 mg/ml a aproximadamente 230 mg/ml o aproximadamente 231 mg/ml. Opcionalmente, la concentración del anticuerpo anti-TSLP es de aproximadamente 205 mg/ml a aproximadamente 215 mg/ml, opcionalmente, aproximadamente 210 mg/ml o aproximadamente 205 mg/ml, aproximadamente 206 mg/ml, aproximadamente 207 mg/ml, aproximadamente 208 mg/ml, aproximadamente 209 mg/ml, aproximadamente 210 mg/ml, aproximadamente 211 mg/ml, aproximadamente 212 mg/ml, aproximadamente 213 mg/ml, aproximadamente 214 mg/ml, aproximadamente 215 mg/ml. En aspectos de ejemplo, la solución acuosa comprende una sal orgánica de arginina, lisina o histidina. En aspectos de ejemplo, la solución acuosa comprende acetato de arginina, aspartato de arginina, glutamato de arginina, glicolato de arginina, lactato de arginina, metanosulfonato de arginina, propionato de arginina, acetato de histidina, aspartato de histidina, glutamato de histidina, glicolato de histidina, lactato de histidina, metanosulfonato de histidina, propionato de histidina, acetato de lisina, aspartato de lisina, glutamato de lisina, glicolato de lisina, lactato de lisina,

metanosulfonato de lisina, propionato de lisina, acetato de calcio, aspartato de calcio, glutamato de calcio, glicolato de calcio, lactato de calcio, metanosulfonato de calcio, propionato de calcio, acetato de magnesio, aspartato de magnesio, glutamato de magnesio, glicolato de magnesio, lactato de magnesio, metanosulfonato de magnesio, propionato de magnesio, o una combinación de los mismos. En diversos aspectos, la solución acuosa comprende de aproximadamente 15 mM a aproximadamente 200 mM o aproximadamente 50 mM a aproximadamente 150 mM de sal (sal de aminoácido básico, sal de calcio, sal de magnesio). En algunos aspectos, el tensioactivo es polisorbato 80 o polisorbato 20. En modalidades de ejemplo, el tensioactivo es polisorbato 80 y la concentración final de PS80 es aproximadamente 0.01 % (p/v). En realizaciones de ejemplo, el anticuerpo anti-TSLP es tezepelumab.

KITS

La presente divulgación también proporciona un kit que incluye una composición que se describe en la presente junto con un prospecto, etiqueta, instrucciones u otro tipo de etiquetado que indique o describa cualquiera de los métodos o realizaciones desvelados en la presente. En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona kits para la producción de una unidad de administración de una única dosis. En determinadas realizaciones de la presente divulgación, se incluyen kits que contienen jeringas precargadas de cámara individual y múltiple (por ejemplo, jeringas de líquido).

Los siguientes ejemplos se proporcionan simplemente para ilustrar la presente invención y de ninguna manera para limitar su alcance.

EJEMPLOS

A lo largo de los ejemplos presentados en la presente se utilizan las siguientes abreviaturas: DF, diafiltración; PS80, polisorbato 80; CET, cromatografía de exclusión por tamaño, n.º de F, número de formulación. Adicionalmente, a lo largo de estos ejemplos, se proporcionan la composición del tampón de DF utilizado para preparar la formulación final comprende tezepelumab, así como concentraciones estimadas de los componentes de la formulación final.

Las concentraciones finales de determinados componentes de las formulaciones finales analizadas (por ejemplo, para determinar su estabilidad, viscosidad, opcionalmente, después del almacenamiento) difieren de las concentraciones de la DF o tampón de diálisis, dependiendo de la presencia o ausencia de un contraión. Sin un contraión, las formulaciones tienen una fuerza iónica baja. En dichas modalidades, el acetato se co-concentra con tezepelumab, de modo que las formulaciones finales comprendan una concentración más alta de acetato, en relación con la concentración de la DF o tampón de diálisis. Por ejemplo, el uso de un tampón de DF que comprende 10 mM de acetato conduce a aproximadamente 20 mM a aproximadamente 22 mM de acetato en una formulación (pH 5.2) que comprende 110 mg/ml de tezepelumab cuando ni el tampón de DF ni la formulación final comprenden una sal (por

ejemplo, HCl de arginina) y, por tanto, tiene una fuerza iónica baja. De manera similar, un tampón de DF que comprende 10 mM de acetato conduce a de aproximadamente 23 mM a aproximadamente 25 mM de acetato a una formulación (pH 5.2) que comprende 140 mg/ml de tezepelumab, sin una sal (por ejemplo, HCl de arginina). Cuando hay una sal presente (por ejemplo, HCl de arginina), el acetato no se co-concentra con tezepelumab, y por tanto la concentración de acetato del tampón de DF y la concentración de acetato de la composición final son generalmente equivalentes. Adicionalmente, los excipientes pueden excluirse volumétricamente o pueden compactarse por interacciones no específicas. Por ejemplo, en una formulación de 110 mg/ml de tezepelumab, la concentración de prolina puede ser de hasta aproximadamente el 16.67 % menor que lo que se indica en el tampón de DF, y en una formulación de 140 mg/ml de tezepelumab, la concentración de prolina puede ser de hasta aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 13.3 % menor que lo que se indica en el tampón de DF. En vista de lo anterior, a lo largo de los siguientes ejemplos se proporcionan concentraciones de los componentes de las formulaciones finales, teniendo en cuenta la exclusión de excipiente anteriormente descrita y los efectos de la co-concentración de acetato.

EJEMPLO 1

Este ejemplo demuestra un método de ejemplo de producción de una formulación de tezepelumab de concentración alta

Se llevaron a cabo una serie de estudios para desarrollar una formulación que contiene una alta concentración de tezepelumab (por ejemplo, >70 mg/ml). Ya que la fórmula está prevista para la administración subcutánea, la formulación necesita ser isotónica y mostrar una viscosidad adecuada para esta vía de administración. Por ejemplo, una formulación de tezepelumab (110 mg/ml) necesita tener una viscosidad de aproximadamente 15 cP a 23°C. También era deseable que la formulación fuera estable después de su almacenamiento durante más de 1 año (por ejemplo, al menos 2 o 3 años) a 2 °C a 8 °C.

Para preparar formulaciones con una concentración alta de tezepelumab, se dializó una disolución inicial que contenía tezepelumab (70 mg/ml) en acetato (pH 5.2) contra un tampón de diafiltración (DF). Se utilizaron un total de 10 cambios de tampón para conseguir el intercambio de tampón completo. Al utilizar un concentrador de centrífuga, la disolución de tezepelumab de intercambio de tampón se sobreconcentró a una concentración de tezepelumab que era ~110 % de la concentración de tezepelumab objetivo. Por ejemplo, la solución de tezepelumab con tampón intercambiado se sobreconcentró a ~200 mg/ml para conseguir una concentración objetivo de tezepelumab de 180 mg/ml. Las disoluciones sobreconcentradas se diluyeron a la concentración de tezepelumab objetivo utilizando el mismo tampón de DF utilizando en la etapa de intercambio de tampón.

Siguiendo los procedimientos anteriores, se preparó una serie de formulaciones de tezepelumab que tenían concentraciones variadas de tezepelumab (que variaban de

~150 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml) para un estudio de viscosidad. Se usaron dos tampones de DF en la preparación de estas formulaciones: un primer tampón de DF que comprendía una sal de arginina (glutamato de arginina) y un segundo tampón de DF que comprendía prolina. La arginina estaba presente en el tampón de DF a 150 mM y la prolina estaba presente en el tampón de DF al 3 % (p/v). Las muestras de cada formulación se sometieron a ensayo para determinar la viscosidad usando un viscosímetro rotacional a 23°C. Los valores de viscosidad publicados están a una velocidad de cizalla de 1000 s⁻¹.

La Figura 1 muestra los resultados gráficos de este ensayo. La Figura 1 es un gráfico que representa la viscosidad de cada formulación como una función de la concentración de tezepelumab. Como se muestra en esta figura, la viscosidad aumenta a medida que aumenta la concentración de tezepelumab, independientemente del tampón de DF utilizado. Las viscosidades fueron en general más bajas para las formulaciones hechas usando el primer tampón de DF, respaldando el uso de una sal de arginina en formulaciones de baja viscosidad de tezepelumab.

Puesto que la lisina es estructuralmente similar a la arginina en cuanto a que ambas son aminoácidos básicos, el glutamato de lisina se sometió a ensayo como excipiente para disminuir la viscosidad y se comparó con una formulación que comprendía glutamato de arginina. Cada formulación comprendía ~195 mg/ml de tezepelumab y el tampón de DF utilizado para preparar la formulación final comprendía 100 mM de glutamato de arginina o 100 mM de glutamato de lisina. Las muestras de cada formulación se sometieron a ensayo para determinar la viscosidad usando un viscosímetro rotacional a 23°C. Los valores de viscosidad publicados están a una velocidad de cizalla de 1000 s⁻¹. La viscosidad de la formulación que comprendía glutamato de lisina era de 48.9 cP, mientras que la viscosidad de la formulación que comprendía glutamato de arginina era de 35.3 cP. Estos datos sugirieron que ambos aminoácidos básicos, o una sal de los mismos, funcionaron bien para reducir la viscosidad de las formulaciones que comprendían concentraciones altas de tezepelumab.

EJEMPLO 2

Este ejemplo demuestra los efectos de disminución de la viscosidad de diferentes excipientes para formulaciones de tezepelumab.

Como la arginina y la lisina funcionaron bien para reducir la viscosidad de las formulaciones que comprendían concentraciones altas de tezepelumab, se usaron diversas sales de arginina y un análogo de lisina para realizar adiciones en muestras de tezepelumab y después estas muestras se sometieron a ensayo para determinar su viscosidad. Las sales de arginina utilizadas en este estudio fueron clorhidrato de arginina, acetato de arginina y glutamato de arginina. El análogo de lisina, N-acetil lisina (NAK), se sometió a ensayo junto con una muestra que contenía lisina. Además, se sometió a ensayo el efecto sobre la viscosidad de las

sales de calcio y una sal de sodio. En particular, se usaron cloruro de calcio, acetato de calcio y cloruro de sodio.

Se generó una muestra que comprendía uno de los excipientes anteriores realizando adiciones con precisión de una solución madre concentrada (5x o 10x) que comprendía uno de los excipientes en una alícuota de una solución concentrada de tezepelumab. La solución concentrada de tezepelumab se preparó dializando una solución acuosa que comprendía 110 mg/ml de tezepelumab frente a 10 mM de acetato de sodio, pH 4.4, usando tubos de diálisis que tenían un corte de peso molecular de 10,000, y después concentrando la solución dializada usando concentradores centrífugos Amicon Ultra para proporcionar una composición acuosa que comprendía ≥ 230 mg/ml de tezepelumab. Con este método se crearon conjuntos de muestras con concentraciones coincidentes.

Antes de someter a ensayo la viscosidad, la concentración de cada muestra se confirmó mediante espectroscopia de pendiente de absorbancia de UV usando Solo-VPE (C-Technologies) después de una dilución gravimétrica de 5 veces. Se determinó que cada muestra tenía una concentración de tezepelumab de aproximadamente 210 mg/ml. La concentración de cada excipiente en la muestra era de aproximadamente 100 mM o aproximadamente 150 mM. La Figura 2 indica la concentración de cada excipiente. El pH final de las muestras se determinó usando un pH-ímetro Seven Easy (Mettler Toledo).

Cada muestra se sometió a ensayo para determinar la viscosidad como se describe esencialmente en el Ejemplo 1 y se comparó con una muestra de control que no comprendía ningún excipiente o que comprendía prolina o sacarosa.

Los resultados se muestran en la Figura 2. Como se muestra en la Figura 2, todas las muestras que comprendían una sal de arginina, lisina o NAK presentaron viscosidades más bajas que los controles. Aunque la muestra que contenía acetato de calcio demostró una viscosidad más baja, con respecto a los controles, la muestra que contenía cloruro de calcio presentó una viscosidad que era igual a la de uno de los controles (control de prolina). El cloruro de sodio y el HCl de arginina son solo ligeramente mejores en su rendimiento para reducir la viscosidad. Si bien las muestras con un excipiente que contenía cloruro presentaban una viscosidad inferior a la de los controles, estas muestras no funcionaron tan bien como los excipientes que no incluían cloruro.

EJEMPLO 3

Este ejemplo demuestra los efectos de reducción de la viscosidad de diversos excipientes en formulaciones de tezepelumab de concentración alta.

Se realizó un estudio adicional para someter a ensayo los efectos de reducción de la viscosidad de sales de arginina adicionales. En este estudio, se determinó que cada muestra tenía una concentración de tezepelumab de aproximadamente 190 mg/ml y las muestras comprendían 60 mM de uno de los siguientes excipientes: clorhidrato de arginina, acetato de

arginina, glutamato de arginina, propionato de arginina, aspartato de arginina, metanosulfonato de arginina, glicolato de arginina o fosfato de arginina. En este estudio, se preparó y se sometió a ensayo una muestra de control que no comprendía ningún excipiente. Las muestras se generaron y se sometieron a ensayo para determinar la viscosidad como se describe esencialmente en los Ejemplos 1 y 2.

Los resultados se proporcionan en la Figura 3. Como se muestra en la Figura 3, todas las muestras que comprendían una sal de arginina presentaron una viscosidad menor con respecto al control. De las muestras que contenían sal de arginina, la muestra que comprendía clorhidrato de arginina presentó la viscosidad más alta, lo que concuerda con los datos de la Figura 2, que mostraron que las muestras que comprendían excipientes que contenían cloruro generalmente no funcionan bien como excipiente reductor de la viscosidad.

EJEMPLO 4

Este ejemplo demuestra los efectos de los excipientes combinados sobre la viscosidad.

Puesto que el acetato de arginina y el acetato de calcio funcionaron bien para reducir la viscosidad de muestras de tezepelumab de concentración alta (Fig. 2), se sometió a ensayo el efecto de combinar estos excipientes entre sí o con otro excipiente. Cada uno de NAK, acetato de sodio y prolina se combinaron con acetato de arginina en tres muestras diferentes de tezepelumab, y en otra muestra más, se combinó acetato de calcio con prolina. Como control, se usó una muestra que no comprendía ningún excipiente o una muestra que comprendía acetato de sodio o prolina. Adicionalmente, en este estudio, se sometió a ensayo polivinilpirrolidona (PVP) en cantidades variadas que iban del 0.5 % (p/v) al 3 % (p/v). Cada muestra comprendía ~210 mg/ml de tezepelumab y se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Un sumario de las muestras se describe en la Tabla 1.

TABLA 1

N.º de muestra	Excipientes en la muestra
1	Sin excipientes - Control
2	Prolina (150 mM)
3	Acetato de Na (150 mM)
4	Acetato de Arg (75 mM) + Prolina (75 mM)
5	Acetato de Arg (75 mM) + NAK (75 mM)
6	Acetato de Arg (75 mM) + Acetato de Ca (75 mM)
7	Acetato de Arg (75 mM) + Acetato de Na (100 mM)
8	PVP (0.5 % (p/v))
9	PVP (1.0 % (p/v))
10	PVP (2.0 % (p/v))

11	PVP (3.0 % (p/v))
----	-------------------

La viscosidad se sometió a ensayo como se describe esencialmente en el Ejemplo 1.

Los resultados se muestran en la Figura 4. Como se muestra en la Figura 4, la combinación de prolina o acetato de sodio con acetato de arginina condujo a una menor viscosidad, con respecto a la muestra que comprende prolina como único excipiente o acetato de sodio como único excipiente. La combinación de prolina con acetato de calcio también condujo a una disminución de la viscosidad en comparación con la muestra que comprendía solo prolina. El acetato de sodio presentó efectos de disminución de la viscosidad, solo cuando se combinó con acetato de arginina. La muestra que comprendía acetato de arginina y acetato de calcio demostró la viscosidad más baja de todas las muestras sometidas a ensayo en este estudio. PVP, en cualquiera de las concentraciones sometidas a ensayo, no funcionó en absoluto para reducir la viscosidad de las muestras de tezepelumab.

Se realizó un estudio adicional dirigido a someter a ensayo una sal de arginina combinada con un segundo excipiente. En este estudio, se sometieron a ensayo glicina y acetato de tris con o sin acetato de arginina. Como control, en este estudio se usó una muestra que no comprendía ningún excipiente o una muestra que comprendía prolina o clorhidrato de tris. Adicionalmente, se sometieron a ensayo muestras que comprendían otras sales de arginina, propionato de arginina y metanosulfonato de arginina. Además, se preparó y se sometió a ensayo una muestra que comprendía clorhidrato de tris. Cada muestra comprendía ~210 mg/ml de tezepelumab y se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. En la Tabla 2 se proporciona un sumario de los excipientes y su concentración en cada muestra.

TABLA 2

N.º de muestra	Excipientes en la muestra
12	Sin excipientes - Control
13	Prolina (150 mM)
14	Glicina (150 mM)
15	HCl de Tris (150 mM)
16	Acetato de Tris (150 mM)
17	Propionato de arginina (150 mM)
18	Aspartato de arginina (150 mM)
19	Metanosulfonato de arginina (150 mM)
20	Aspartato de arginina (75 mM) + acetato de Tris (75 mM)
21	Aspartato de arginina (75 mM) + Glicina (75 mM)

Las formulaciones se sometieron a ensayo para determinar la viscosidad y se compararon con una formulación de control que no comprendía ningún excipiente o que

comprendía 150 mM de prolina. La viscosidad se sometió a ensayo como se describe esencialmente en el Ejemplo 1.

Los resultados de la viscosidad de cada formulación se proporcionan en la Figura 5. Como se muestra en la figura, la combinación de acetato de arginina con acetato de tris o glicina condujo a viscosidades más bajas con respecto a las muestras que comprendían acetato de tris solo o glicina sola. El clorhidrato de Tris no funcionó bien como agente reductor de la viscosidad, lo que concuerda con los estudios anteriores que sugieren que los excipientes que comprenden cloruro no funcionan bien para reducir la viscosidad de muestras de tezepelumab de concentración alta.

EJEMPLO 5

Este ejemplo demuestra los efectos de reducción de la viscosidad de varios excipientes sobre muestras que comprendían concentraciones altas de tezepelumab.

Los aminoácidos básicos, arginina y lisina, funcionaron bien para reducir la viscosidad de formulaciones que comprendían concentraciones altas de tezepelumab. En un estudio, se usó una muestra que comprendía histidina y se comparó con muestras que comprendían una sal de arginina. En particular, se prepararon muestras que comprendían ~190 mg/ml de tezepelumab siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Las muestras contenían 60 mM de histidina o 60 mM de sal de arginina (clorhidrato de arginina, glutamato de arginina, propionato de arginina, aspartato de arginina, metanosulfonato de arginina, glicolato de arginina, fosfato de arginina). También se prepararon muestras que comprendían 60 mM de N-acetil arginina (NAR) o 60 mM de metionina. Las formulaciones se sometieron a ensayo para determinar la viscosidad como se describe esencialmente en el Ejemplo 1 y se compararon con una muestra de control que no comprendía ningún excipiente.

Los resultados se muestran en la Figura 6. Como se muestra en la Figura 6, todas las sales de arginina, excepto el clorhidrato de arginina, funcionaron bien para reducir la viscosidad de la muestra de tezepelumab de concentración alta. La muestra de histidina funcionó tan bien como la mayoría de las sales de arginina. Las muestras que contenían NAR y Met funcionaron tan bien como el clorhidrato de arginina para reducir la viscosidad.

EJEMPLO 6

Este ejemplo demuestra los efectos de disminución de la viscosidad en muestras que comprendían concentraciones altas de tezepelumab de varias combinaciones de excipientes que comprendían ya sea una sal de arginina o una sal de calcio.

En un estudio preliminar, se preparó una muestra que comprendía aproximadamente 190 mg/ml de tezepelumab y 60 mM de NAR y una muestra que comprendía aproximadamente 190 mg/ml de tezepelumab y 60 mM de metionina. La viscosidad de cada muestra se midió como se describe esencialmente en el Ejemplo 1. Como se muestra en la Figura 7, NAR y metionina redujeron la viscosidad por debajo de 60 cP.

Puesto que el acetato de arginina y el acetato de calcio funcionaron bien para reducir la viscosidad de formulaciones de tezepelumab de concentración alta (Fig. 2), se sometió a ensayo el efecto de combinar estos excipientes con NAR o metionina. Para ello, se preparó por ultrafiltración/diafiltración (UF/DF) una serie de muestras que comprendían aproximadamente 180 mg/ml o aproximadamente 210 mg/ml de tezepelumab y glutamato de arginina o glutamato de calcio, solos o en combinación con NAR o metionina o, en algunos casos, tanto NAR como metionina. El pH de cada muestra varió entre 5.1 y 5.3. La Figura 8 proporciona las concentraciones de cada uno de los excipientes mencionados anteriormente en cada muestra, así como el pH y la viscosidad para cada muestra.

Como se muestra en la Figura 8, las viscosidades de las muestras que comprendían la concentración menor de tezepelumab fueron inferiores a las viscosidades de las muestras que comprendían la concentración mayor de tezepelumab. Las viscosidades de las muestras de concentración menor de tezepelumab variaron de aproximadamente 22 cP a aproximadamente 30 cP, mientras que las viscosidades de las muestras de concentración mayor de tezepelumab variaron de aproximadamente 48 cP a aproximadamente 64 cP. En general, las viscosidades de las muestras que contenían el glutamato de calcio fueron inferiores a las viscosidades de las muestras que comprendían glutamato de arginina. Para las concentraciones menores de tezepelumab, la adición de NAR, metionina o ambas redujo adicionalmente la viscosidad de la muestra.

EJEMPLO 7

Este ejemplo demuestra los efectos de disminución de la viscosidad sobre formulaciones que comprendían concentraciones altas de tezepelumab de varios excipientes.

Se preparó una muestra que comprendía aproximadamente 210 mg/ml de tezepelumab y una sal de arginina u otros excipientes conocidos por reducir la viscosidad, en concreto, beta-alanina, sarcosina y L-serina, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Cada muestra comprendía 150 mM de uno de los siguientes: beta-alanina, sarcosina, L-serina, prolina o una sal de arginina (propionato de arginina, aspartato de arginina, metanosulfonato de arginina, glicolato de arginina, fosfato). Las muestras se sometieron a ensayo para determinar la viscosidad y se compararon con una muestra de control que no comprendía ningún excipiente o que comprendía 150 mM de prolina. La viscosidad se sometió a ensayo como se describe esencialmente en el Ejemplo 1.

Los resultados se muestran en la Figura 9A. En consonancia con estudios anteriores, las sales de arginina funcionaron bien para reducir la viscosidad de muestras que comprendían concentraciones altas de tezepelumab (Figura 9A). La viscosidad varió de aproximadamente 45 cP a aproximadamente 65 cP. Ninguna de entre beta-alanina, sarcosina y L-serina funcionó bien para reducir la viscosidad de la formulación de tezepelumab (Figura 9A).

En otro estudio, se preparó una formulación que comprendía aproximadamente 195 mg/ml de tezepelumab y betaína, taurina o prolina, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Las muestras se sometieron a ensayo para determinar la viscosidad y se compararon con una muestra de control que no comprendía ningún excipiente. La viscosidad se sometió a ensayo como se describe esencialmente en el Ejemplo 1.

Los resultados se muestran en la Figura 9B. En consonancia con estudios anteriores, la muestra que comprendía la sal de arginina redujo la viscosidad en el grado máximo. La muestra que comprendía taurina tuvo un efecto modesto sobre la viscosidad; la viscosidad fue ligeramente inferior a la de la muestra que comprendía prolina (Figura 9B). La muestra que comprendía betaína no tuvo ningún efecto sobre la viscosidad (Figura 9B).

EJEMPLO 8

Este ejemplo demuestra el efecto sobre la viscosidad en una muestra de concentración alta de tezepelumab de una sal de magnesio.

Se preparó una muestra que comprendía aproximadamente 210 mg/ml de tezepelumab y 150 mM de acetato de magnesio siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Esta muestra se sometió a ensayo para determinar la viscosidad y se comparó con una muestra de control que no comprendía ningún excipiente o que comprendía 150 mM de prolina. Además, como control positivo, se preparó una muestra que comprendía acetato de arginina 150 mM y se sometió a ensayo para determinar la viscosidad. Para determinar si cantidades mayores de prolina funcionarían bien para reducir la viscosidad de la muestra de concentración alta de tezepelumab, se preparó y sometió a ensayo una formulación que comprendía 300 mM de prolina. La viscosidad se sometió a ensayo como se describe esencialmente en el Ejemplo 1.

Los resultados se muestran en la Figura 10. Como se muestra en esta figura, el acetato de magnesio funcionó tan bien como el acetato de arginina para reducir la viscosidad de la muestra de tezepelumab hasta justo por debajo de 60 cP. La prolina a ninguna de las dos concentraciones (150 mM o 300 mM) redujo la viscosidad de la muestra, al igual que el acetato de arginina y el acetato de magnesio, pero las viscosidades de las dos muestras que contenían prolina fueron inferiores a las del control que no comprendía ningún excipiente. Estos datos sugieren que las sales de magnesio tienen un efecto de disminución de la viscosidad sobre formulaciones de tezepelumab.

EJEMPLO 9

Este ejemplo demuestra el efecto sobre la viscosidad en una concentración alta de tezepelumab de sales de histidina.

Se preparó una muestra que comprendía aproximadamente 210 mg/ml de tezepelumab y una sal de arginina, una sal de histidina, una sal de calcio o una combinación de las mismas, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Las sales de arginina utilizadas en este estudio fueron glicolato de arginina y glutamato de arginina. Las sales de histidina utilizadas en

este estudio fueron glicolato de histidina y glutamato de histidina. La sal de calcio utilizada en este estudio fue acetato de calcio. Un sumario de los excipientes de cada muestra se describe en la Tabla 3.

TABLA 3

N.º de muestra	Excipientes en la muestra
22	Control – sin excipiente
23	Prolina (150 mM)
24	Glutamato de arginina (100 mM)
25	Glicolato de arginina (100 mM)
26	Glutamato de arginina (50 mM) y glicolato de arginina (50 mM)
27	Glutamato de histidina (100 mM)
28	Glicolato de histidina (100 mM)
29	Glutamato de histidina (50 mM) y glicolato de histidina (50 mM)
30	Acetato de calcio (100 mM)
31	Glutamato de arginina (33 mM) y glutamato de histidina (33 mM) y acetato de calcio (33 mM)
32	Glicolato de arginina (33 mM) y glicolato de histidina (33 mM) y acetato de calcio (33 mM)

Las muestras se sometieron a ensayo para determinar la viscosidad y se compararon con una formulación de control que no comprendía ningún excipiente o que comprendía 150 mM de prolina. La viscosidad se sometió a ensayo como se describe esencialmente en el Ejemplo 1.

Los resultados se muestran en la Figura 11. Como se muestra en esta figura, todas las muestras que comprendían una sal de arginina, sal de histidina, sal de calcio o una combinación de las mismas, redujeron la viscosidad a por debajo de 75 cP, mientras que los controles presentaron una viscosidad superior a 100 cP.

EJEMPLO 10

Este ejemplo demuestra los efectos del glicolato de arginina y el aspartato de arginina sobre la viscosidad de una formulación de concentración alta de tezepelumab.

Se preparó una muestra que comprendía aproximadamente 210 mg/ml de tezepelumab y glicolato de arginina (a una concentración de 50 mM, 75 mM, 125 mM o 150 mM) o aspartato de arginina (a una concentración de 50 mM, 75 mM, 125 mM o 150 mM), siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Las muestras se sometieron a ensayo para determinar la viscosidad y se compararon con un control que no comprendía ningún excipiente o que comprendía 150 mM de prolina. La viscosidad se sometió a ensayo como se describe esencialmente en el Ejemplo 1.

Los resultados se muestran en la Figura 12. Como se muestra en esta figura, todas las muestras que comprendían una sal de arginina a cualquier concentración redujeron la viscosidad a por debajo de 100 cP, mientras que los controles presentaron una viscosidad superior a 110 cP. El aumento de la cantidad de la sal de arginina disminuyó la viscosidad, aunque el efecto fue mayor para el glicolato de arginina.

Este ejemplo demostró el efecto de reducción de la viscosidad de las sales de arginina.

EJEMPLO 11

Este ejemplo demuestra el efecto del pH sobre la viscosidad de una formulación de concentración alta de tezepelumab.

Se preparó una muestra que comprendía aproximadamente 210 mg/ml de tezepelumab y 150 mM de aspartato de arginina o 150 mM de acetato de histidina, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Para las muestras de aspartato de arginina, el pH varió de 4.75 a 5.7, y para las muestras de acetato de histidina, el pH varió de 5.5 a 6.5. Las muestras se sometieron a ensayo para determinar la viscosidad y se compararon con un control que no comprendía ningún excipiente o que comprendía 150 mM de prolina. La viscosidad se sometió a ensayo como se describe esencialmente en el Ejemplo 1.

Los resultados se muestran en las Figuras 13A y 13B. Como se muestra en estas figuras, las sales redujeron la viscosidad a por debajo de 50 cP (para las sales de histidina) o por debajo de 60 cP (para las sales de arginina) y la variación del pH no afectó negativamente al efecto de reducción de la viscosidad.

Estos datos respaldan que las formulaciones que comprenden una concentración alta de tezepelumab y una sal de arginina o sal de histidina y que tienen un pH de aproximadamente 4.75 a aproximadamente 6.5 presentan una viscosidad reducida.

EJEMPLO 12

Este ejemplo demuestra la estabilidad de formulaciones de tezepelumab que comprendían una sal de arginina después de su almacenamiento a 40 °C durante 1 semana.

Se preparó una serie de muestras que comprendían cada una aproximadamente 195 mg/ml de tezepelumab y 150 mM de sal de arginina, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Las muestras se sometieron a ensayo para determinar la estabilidad y se compararon con un control que no comprendía ningún excipiente o que comprendía 150 mM de prolina. Para los ensayos de estabilidad, se cargaron muestras en recipientes y después se almacenaron durante 1 semana a 40°C. Las muestras se sometieron a ensayo a través de cromatografía de exclusión por tamaño (CET) para determinar la estabilidad de la muestra en diversos puntos temporales de almacenamiento. Se publicó el porcentaje de las especies de alto peso molecular (HMW) para las muestras y se reflejó la cantidad de especies HMW que se formaron después del período de almacenamiento. Los resultados del ensayo de estabilidad se muestran a continuación en la Tabla 4. Se muestra un porcentaje de especies de alto peso

molecular (HMW) para cada muestra. Cuanto menor sea el % de HMW, mayor será la estabilidad para la formulación.

TABLA 4

Excipiente	% de HMW
Control (sin excipiente)	3.42
Prolina	3.25
HCl de Arg	10.61
Acetato de Arg	7.93
Glutamato de Arg	4.37
Glicolato de Arg	6.39
Propionato de Arg	16.55
Metanosulfonato de Arg	8.33
Aspartato de Arg	4.47
Fosfato de Arg	3.14

Estos datos sugieren que la identidad del contraión afecta a la formación de HMW y, por tanto, a la estabilidad del tezepelumab.

EJEMPLO 13

Este ejemplo demuestra la viscosidad y estabilidad de formulaciones de tezepelumab que se desvela en la presente a modo de ejemplo después del almacenamiento a -30°C, 5°C y 25°C durante hasta 6 meses.

Para estudiar los efectos sobre la viscosidad y la estabilidad tras el almacenamiento a diferentes temperaturas y diferentes tiempos de formulaciones de alta concentración de tezepelumab, así como evaluar la robustez de la formulación cuando se somete al procedimiento de fabricación de producto terminado y estreses de procedimientos asociados, se prepararon cuatro formulaciones que comprenden un aminoácido básico, o sal del mismo, una sal de calcio o sal de magnesio y ~180 mg/mL de tezepelumab y luego se almacenaron y/o se sometieron a uno o más procedimientos de fabricación de producto terminado o estreses asociados con el procedimiento, incluyendo estreses de uno o más ciclos de congelación/descongelación, conjunto/mezcla de formulación, filtración de reducción de carga biológica, retención del producto terminado, filtración estéril, rellenado, inspección, etiquetado/embalaje simulado, y transporte simulado.

Para cada formulación, se sometió una disolución inicial que comprende tezepelumab a UF/DF usando un tampón de diafiltración (DF) único. A menos que se observe lo contrario, el tampón de dilución era el mismo que el tampón de DF. Después de la concentración (o concentración y dilución), se añadió un tensioactivo. Los componentes de cada tampón de DF usados para llegar a las cuatro formulaciones se exponen en la Tabla 5. Como un control, se

preparó una quinta formulación (A5) usando un tampón de DF que comprende acetato 10 mM, 261 mM (3.0% (p/v)) de L-prolina, el 0.010% (p/v) de Polisorbato 80 (PS 80), pH 5.2.

TABLA 5

Formulación	Tezepelumab (mg/mL)	Aminoácido básico o sal del mismo, sal de calcio o sal de magnesio	Excipiente adicional	Tensioactivo	pH final
A1	180	120 mM de calcio glutamato	Ninguno	0.01% (p/v) de PS80	5.0
A2	180	155 mM de arginina-glutamato	Ninguno	0.01% (p/v) de PS80	5.4
A3	180	60 mM de glutamato de calcio	140 mM de prolina	0.01% (p/v) de PS80	5.0
A4	180	80 mM de arginina-glutamato	100 mM de prolina	0.01% (p/v) de PS80	5.4
A5	180	n/a	10 mM de Acetato 261 mM de Prolina	0.01% (p/v) de PS80	5.2

Se preparó glutamato de calcio combinando hidróxido de calcio con ácido glutámico (glutamato) y se preparó arginina-glutamato combinando base de arginina con ácido glutámico (glutamato). Se logró el pH final mediante titulación con ácido glutámico y se determinó usando un medidor de pH Seven Easy (Mettler Toledo). La concentración de tezepelumab de cada formulación se confirma mediante espectroscopia de pendiente de absorbancia UV usando Solo-VPE (C-Technologies) después de una dilución gravimétrica de 5 veces.

Las concentraciones finales de determinados componentes de las formulaciones finales analizadas (por ejemplo, para estabilidad, viscosidad, opcionalmente, después del almacenamiento) difieren de las concentraciones del tampón de diálisis o DF. En tales modalidades, los componentes, tales como acetato, glutamato, y calcio se co-concentran con tezepelumab, de modo que las formulaciones finales comprendan una mayor concentración del componente (por ejemplo, acetato, glutamato, calcio) en relación con la concentración del componente en el tampón de diálisis o DF. Por ejemplo, la concentración de glutamato en el tampón de DF aumenta hasta el 15% en la formulación final que comprende 180 mg/mL de tezepelumab y la concentración de calcio en el tampón de DF aumenta hasta el 50% en la formulación final que comprende 180 mg/mL de tezepelumab.

Adicionalmente, los excipientes pueden excluirse de manera volumétrica, o pueden verse impactados por interacciones no específicas. Por ejemplo, en una formulación de 110 mg/mL de tezepelumab, la concentración de prolina puede ser hasta aproximadamente el 16.67% inferior a lo que se indica en el tampón de DF, y en una formulación de 140 mg/mL de tezepelumab, la concentración de prolina puede ser de hasta aproximadamente el 10% a aproximadamente el 13.3% inferior a lo que se indica en el tampón de DF. Además, por ejemplo, en una formulación de 180 mg/mL de tezepelumab, la concentración de prolina puede ser aproximadamente el 15% inferior a lo que se indica en el tampón de DF y la concentración de arginina puede ser aproximadamente el 40-45% inferior a lo que se indica en el tampón de DF.

Se sometieron a prueba las formulaciones en la Tabla 5 para determinar la viscosidad, estabilidad tras el almacenamiento mediante un intervalo de ensayos usados para evaluar la calidad del producto, o una combinación de los mismos. Se midió la viscosidad usando un reómetro de placa cónica AR-G2 (TA instruments) a una velocidad de cizalladura de 1000 1/s a 23°C. A menos que se observe lo contrario, se midió la viscosidad en ausencia de un tensioactivo. Para determinar la estabilidad, se cargaron muestras de cada formulación en recipientes y luego se almacenaron durante hasta 6 meses (por ejemplo, 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 3 meses, 6 meses) a una temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente 40°C (por ejemplo, -30°C, 5°C, 25°C, 40°C). Se sometieron a prueba muestras a través cromatografía de exclusión por tamaño (CET) para determinar la estabilidad de la formulación a diversos momentos de almacenamiento. Se informó el porcentaje de especies de alto peso molecular (HMW) y el porcentaje del pico principal para cada formulación. El porcentaje del pico principal reflejaba la cantidad de tezepelumab (en forma de monómero) que quedaba después del periodo de almacenamiento indicado.

Tal como se muestra en las Figuras 15A-15D y Figura 16, las formulaciones de arginina-glutamato (ArgGlu) y arginina-glutamato-prolina (ArgGluPro) proporcionan la mejor estabilidad mientras que mantiene una viscosidad reducida. Estudios realizados a 6 meses, llevados a cabo a temperaturas de -30°C, 5°C y 25°C, confirmaron que las formulaciones de ArgGlu y ArgGluPro presentaron la menor agregación de proteína. Las formulaciones de ArgGlu y ArgGluPro también fueron más estables que las formulaciones de glutamato de calcio (CaGlu) o glutamato de calcio prolina (CaGluPro) bajo alto estrés, 40°C tras 4 semanas.

Se usa electroforesis capilar-dodecilsulfato de sodio (CE-SDS) para la separación de variantes de tamaño de proteína desnaturalizadas en condiciones no reducidas (nr) o reducidas (RCE-SDS). En RCE-SDS, Se midieron la estabilidad y liberación de la cadena pesada y cadena ligera. La liberación de la Cadena Pesada + Cadena Ligera era $\geq 98\%$, mientras que la estabilidad de la Cadena Pesada + Cadena Ligera $\geq 96\%$ (Figura 17) a las condiciones sometidas a prueba.

El análisis de viscosidad mostró que las formulaciones de ArgGlu y ArgGluPro mantuvieron la viscosidad por debajo de 25 cP, y a aproximadamente 20-22 cP o menos (Figura 18).

El análisis de estabilidad en el punto de tiempo de seis meses a temperaturas de -30°C, 5°C y 25°C confirmó que las formulaciones de ArgGlu y ArgGluPro presentaron la menor agregación de proteína. En general, las condiciones muestran que las formulaciones de arginina-glutamato y arginina-glutamato-prolina son eficaces tanto en la reducción de la viscosidad como la agregación de proteína en las formulaciones de anticuerpo anti-TSLP.

Sobre la base de los resultados, los intervalos de excipientes contemplados a modo de ejemplo se exponen en la Tabla 6. Las cantidades de tensoactivos se contemplan como los que aparecen en la tabla 5. “Formulado con” se refiere a los excipientes en la diafiltración (DF) del tampón. “Formulado en” se refiere a las concentraciones estimadas finales de excipientes después de la mezcla y teniendo en cuenta cualquier propiedad de exclusión o efecto de co-concentración resultante de la mezcla.

Tabla 6

		Intervalo Efectivo de Concentración de Tampón de DF (mM)	Diana de Concentración de Tampón de DF a Modo de Ejemplo (mM) sin Prolina	Diana de concentración de tampón de DF a Modo de Ejemplo (mM) con Prolina	Intervalo Efectivo de Concentración de Producto Terminado (mM)	Diana de concentración de Producto Terminado a Modo de Ejemplo (mM) sin Prolina	Diana de concentración de Producto Terminado a Modo de Ejemplo (mM) con Prolina
		Formulado Con			Formulado En		
Formulaciones de Glutamato de Arginina	Arginina	25-190	140	80	10-125	95	50
	Glutamato	25-200	150	85	25-225	170	95
	Prolina	0-250	0	100	0-220	0	85

Formulaciones de Glutamato de Calcio	Calcio	15-130	100	60	15-195	110	70
	Glutamato	30-300	230	140	25-320	240	145
	Prolina	0-250	0	70	0-220	0	60

Todas las referencias, incluyendo las publicaciones, las solicitudes de patentes y las patentes, citadas en la presente se incorporan por la presente por referencia en la misma medida que si se indicara que cada referencia se incorpora individual y específicamente por referencia y se expusiera en su totalidad en la presente.

El uso de los términos "un", "una" y "el/la" y referentes similares utilizados en el contexto de la descripción de la divulgación (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se deben interpretar como que abarcan tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente. Las expresiones "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" deben interpretarse como expresiones abiertas (es decir, como expresiones que significan "que incluye, pero no se limita a"), a menos que se indique lo contrario.

La mención de intervalos de valores en la presente meramente pretende servir como un método taquigráfico para referirse individualmente a cada valor independiente comprendido en el intervalo y cada punto final, a menos que se indique lo contrario en la presente, y cada valor separado y punto final se incorpora a la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en la presente.

Todos los métodos descritos en la presente pueden realizarse en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en la presente o de otro modo el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cualquiera de los ejemplos o las expresiones de ejemplo (por ejemplo, "tal como") en la presente pretende meramente iluminar mejor la divulgación y no presenta una limitación al alcance de la divulgación reivindicada a menos que se reivindique lo contrario. No se debe interpretar ninguna palabra en la memoria descriptiva como una indicación de que algún elemento no reivindicado es esencial para la puesta en práctica de la divulgación.

Se describen realizaciones preferidas de la presente divulgación en la presente, incluyendo la mejor forma conocida por los inventores para realizar la divulgación. Las variaciones de esas realizaciones preferidas pueden volverse evidentes para los expertos en la técnica al leer la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos utilicen tales variaciones según sea apropiado y pretenden que la divulgación se ponga en práctica de una forma diferente a la que se describe específicamente en la presente. En consecuencia, la presente divulgación incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia mencionada

en las reivindicaciones adjuntas a la presente según permita la ley correspondiente. Además, la divulgación abarca cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las variaciones posibles de los mismos, a menos que se indique lo contrario en la presente o de otro modo el contexto lo contradiga claramente.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.