

FORMULACIONES DE ANTICUERPOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

El beneficio bajo 35 U.S.C. §119(e) de la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N.º 63/232,299, presentada el 12 de agosto de 2021, y la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N.º 63/316,604, presentada el 4 de marzo de 2022, se reivindica por la presente, y la divulgación de la misma se incorpora por la presente por referencia en el presente documento.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA DE MATERIAL PRESENTADO

ELECTRÓNICAMENTE

Se incorpora por referencia en su totalidad un listado de secuencias de nucleótidos/aminoácidos legible por ordenador, que se presenta junto con el presente documento y se identifica de la siguiente manera: archivo de 99.1 KB denominado "A-2756-WO01-SEC_SeqListing.xml"; creado el 19 de julio de 2022.

ANTECEDENTES

El aumento de la concentración de proteínas terapéuticas 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 (APM). Las especies de APM pueden ser 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 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 anticuerpos con viscosidad reducida, estabilidad alta y niveles bajos de agregación.

SUMARIO

En el presente documento se presentan datos que demuestran la estabilidad inicial, la estabilidad de almacenamiento y la viscosidad reducida de composiciones líquidas de anticuerpos de concentración alta que comprenden glutamato de arginina o prolina. Ventajosamente, las composiciones líquidas son isotónicas y, por ello, adecuadas para la administración a sujetos por inyección o infusión. De manera sorprendente, las formulaciones presentadas en el presente documento comprenden cantidades menores de glutamato de arginina o prolina, en comparación con las formulaciones de la técnica anterior, y aún así conservan las propiedades deseadas relacionadas con la agregación inicial, la estabilidad y la viscosidad. Por consiguiente, la presente divulgación proporciona una composición líquida, por ejemplo, una composición líquida isotónica, que comprende un anticuerpo monoclonal a una concentración superior a aproximadamente 100 mg/ml, glutamato de arginina y un tensioactivo,

en donde el pH de la composición líquida es aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.5. Asimismo se proporciona una composición líquida, por ejemplo, una composición líquida isotónica, que comprende un anticuerpo monoclonal a una concentración superior a aproximadamente 100 mg/ml, prolina, un amortiguador y un tensioactivo, en donde el pH de la

5 composición líquida es aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.5. En diversos aspectos, la concentración del anticuerpo monoclonal es inferior a aproximadamente 300 mg/ml o inferior a aproximadamente 250 mg/ml. En realizaciones de ejemplo, la composición líquida que se desvela en la presente comprende de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 250

10 mg/ml de anticuerpo monoclonal. En diversos aspectos, la concentración del anticuerpo monoclonal es la concentración del anticuerpo monoclonal que es de aproximadamente 120 mg/ml a aproximadamente 180 mg/ml. Opcionalmente, la composición líquida comprende aproximadamente 120 mg/ml de anticuerpo monoclonal. En aspectos alternativos, la composición líquida comprende de aproximadamente 135 mg/ml a aproximadamente 165 mg/ml de anticuerpo monoclonal, o de aproximadamente 140 mg/ml a aproximadamente 160 mg/ml

15 de anticuerpo monoclonal. En casos de ejemplo, la composición líquida comprende aproximadamente 140 mg/ml o aproximadamente 150 mg/ml de anticuerpo monoclonal. El anticuerpo monoclonal de las composiciones líquidas que se desvelan en la presente es, en diversos aspectos, un anticuerpo de IgG₁. De manera alternativa, en diversos casos, el anticuerpo monoclonal de las composiciones líquidas que se desvelan en la presente es un

20 anticuerpo de IgG₂. El anticuerpo monoclonal, en aspectos de ejemplo, es un anticuerpo anti-IL-15, un anticuerpo anti-PD-1, un anticuerpo anti-RANKL, o un anticuerpo anti-GITR. En el presente documento se describen anticuerpos de ejemplo. En diversos aspectos, la composición líquida comprende de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 400 mM de glutamato de arginina. Opcionalmente, la composición líquida comprende de aproximadamente

25 225 mM a aproximadamente 350 mM de glutamato de arginina. En diversos casos, la composición líquida comprende de aproximadamente 250 mM a aproximadamente 325 mM de glutamato de arginina o de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 300 mM o aproximadamente 200 mM de glutamato de arginina. En diversos aspectos, el anticuerpo monoclonal está formulado con de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 300 mM de

30 arginina base, opcionalmente, de aproximadamente 85 mM a aproximadamente 190 mM de L-arginina. En diversos aspectos, el anticuerpo monoclonal está formulado con de aproximadamente 135 mM a aproximadamente 165 mM de arginina base. En diversos casos, el anticuerpo monoclonal está formulado con de aproximadamente 155 mM a aproximadamente 185 mM de ácido glutámico. En casos de ejemplo, el anticuerpo monoclonal está formulado con

35 aproximadamente 150 mM de arginina base y aproximadamente 170 mM de ácido glutámico. En diversos casos, el anticuerpo monoclonal está formulado con aproximadamente 136 mM de

arginina base y aproximadamente 159 mM de ácido glutámico. En diversos casos, la composición líquida comprende una relación molar de arginina respecto al glutamato de aproximadamente 0.7:1.0 a aproximadamente 1.1:1.0. Por ejemplo, la relación molar de arginina respecto al glutamato es de aproximadamente 0.8:1.0 a aproximadamente 1.1: 1.0. En diversos aspectos, la arginina y el glutamato son los únicos aminoácidos presentes en la composición líquida. En casos de ejemplo, la composición líquida comprende (a) de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 165 mg de anticuerpo monoclonal, (b) de aproximadamente 22 mg a aproximadamente 26 mg de L-arginina (por ejemplo, de aproximadamente 24 mg a aproximadamente 25 mg), (c) de aproximadamente 22 mg a aproximadamente 26 mg de glutamato (por ejemplo, de aproximadamente 23 mg a aproximadamente 24 mg), y (d) aproximadamente 0.01 mg de PS80, en donde la composición líquida tiene un pH de aproximadamente 4.7 a aproximadamente 5.3. En diversos casos, la composición líquida consiste esencialmente en o consiste únicamente en (a) a (d). Por ejemplo, la composición líquida no comprende amortiguador adicional alguno ni azúcar alguno. En aspectos alternativos de ejemplo, la composición líquida de la presente divulgación comprende prolina y un amortiguador, en lugar de glutamato de arginina. En diversos aspectos, la composición líquida comprende de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 300 mM de prolina, opcionalmente, de aproximadamente 225 mM a aproximadamente 275 mM de prolina o de aproximadamente 235 mM a aproximadamente 265 mM. En diversos casos, la composición líquida comprende de aproximadamente 240 mM a aproximadamente 260 mM de prolina. En diversos aspectos, la prolina es L-prolina y/o la prolina es el único aminoácido presente en la composición líquida. En diversos casos, el amortiguador se selecciona del grupo que consiste en: succinato, glutamato, histidina y acetato. Preferentemente, el amortiguador es acetato, por ejemplo, acetato preparado con ácido acético glacial. En aspectos de ejemplo, el amortiguador se prepara con de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 50 mM de amortiguador, opcionalmente, ácido acético glacial. En casos de ejemplo, el amortiguador se prepara con de aproximadamente 18 mM a aproximadamente 22 mM de amortiguador, opcionalmente, 20 mM de ácido acético glacial. Opcionalmente, la composición líquida comprende de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 38 mM de amortiguador, por ejemplo, aproximadamente 34 mM de acetato. El pH del amortiguador en diversos aspectos se valora cuantitativamente con hidróxido de sodio. En aspectos de ejemplo, el tensioactivo es anfipático y/o no iónico, opcionalmente, un polisorbato. En casos de ejemplo, el tensioactivo es polisorbato 20 (PS20) o polisorbato 80 (PS80) o una mezcla de los mismos. La composición líquida en aspectos de ejemplo comprende un tensioactivo a una concentración de aproximadamente 0.001 % (p/v) a aproximadamente 0.050 % (p/v). Opcionalmente, el tensioactivo está presente a una concentración de aproximadamente 0.005 % (p/v) a aproximadamente 0.025 % (p/v) o

aproximadamente 0.01 % (p/v) $\pm$ 0.001 % (p/v) de tensioactivo. En aspectos preferidos, la composición líquida comprende aproximadamente 0.01 % (p/v) de polisorbato 80 (PS80). El pH de la composición líquida que se desvela en la presente es de aproximadamente 4.70 a aproximadamente 5.30, opcionalmente, aproximadamente 5.0. En aspectos de ejemplo, la

5 composición líquida comprende, por ml de composición líquida, (a) de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 165 mg de anticuerpo monoclonal, (b) de aproximadamente 22 mg a aproximadamente 26 mg de L-arginina, (c) de aproximadamente 22 mg a aproximadamente 26 mg de glutamato, y (d) aproximadamente 0.01 mg de PS80, en donde la composición líquida tiene un pH de aproximadamente 4.7 a aproximadamente 5.3. En diversos aspectos, la

10 composición líquida comprende, por ml de composición líquida, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 165 mg de anticuerpo monoclonal en aproximadamente 180 mM a aproximadamente 220 mM de prolina, de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 38 mM de acetato, y aproximadamente 0.01 % (p/v) de PS80, en donde la composición líquida tiene un pH de aproximadamente 4.7 a aproximadamente 5.3. En realizaciones de ejemplo, la

15 composición líquida es una composición líquida isotónica en donde menos de aproximadamente un 5 % del anticuerpo se degrada tras un almacenamiento de 2 °C a 8 °C durante un periodo de aproximadamente 20 meses a aproximadamente 26 meses, según lo determinado por Cromatografía de Exclusión por Tamaños (SEC, por sus siglas en inglés) y la composición líquida tiene una viscosidad inferior a menos de 30 cP a 25 °C, 1000 s⁻¹.

20 En el presente documento se proporcionan además métodos para preparar una composición líquida que comprende una concentración diana de un anticuerpo monoclonal, en donde la concentración diana es superior a aproximadamente 100 mg/ml. En realizaciones de ejemplo, la composición líquida es una composición líquida isotónica en donde menos de aproximadamente un 5 % del anticuerpo se degrada tras un almacenamiento de 2 °C a 8 °C

25 durante un periodo de aproximadamente 20 meses a aproximadamente 26 meses, según lo determinado por Cromatografía de Exclusión por Tamaños (SEC, por sus siglas en inglés) y la composición líquida tiene una viscosidad inferior a menos de 30 cP a 25 °C, 1000 s⁻¹. En realizaciones de ejemplo, el método comprende (a) combinar el anticuerpo monoclonal con un amortiguador de diafiltración (DF) que comprende (i) de aproximadamente 50 mM a

30 aproximadamente 300 mM de arginina base y (ii) una cantidad de glutamato para lograr una relación molar de arginina respecto al glutamato de aproximadamente 0.7:1.0 a aproximadamente 1.1:1.0 (por ejemplo, de aproximadamente 0.8:1.0 a aproximadamente 1.1:1.0), y (b) añadir un tensioactivo. Opcionalmente, el amortiguador de DF comprende de aproximadamente 85 mM a aproximadamente 190 mM de arginina. Opcionalmente, el

35 amortiguador de DF comprende de aproximadamente 135 mM a aproximadamente 165 mM de arginina base. En aspectos preferidos, el amortiguador de DF comprende de aproximadamente

155 mM a aproximadamente 185 mM de glutamato, por ejemplo, aproximadamente 150 mM de arginina base y aproximadamente 170 mM de glutamato. En diversos casos, el pH del amortiguador de DF es aproximadamente igual al pH final de la composición líquida preparada. Opcionalmente, el pH final de la composición líquida preparada es de aproximadamente 4.5 a
5 aproximadamente 5.5, opcionalmente, de aproximadamente 4.7 a aproximadamente 5.3. En diversos casos, el tensioactivo es PS80 y/o está presente a una concentración final de aproximadamente 0.01 % (p/v). En el presente documento se proporciona una composición líquida preparada por el método que se desvela en la presente.

La presente divulgación proporciona adicionalmente un artículo de fabricación que
10 comprende una cualquiera de las composiciones líquidas isotónicas que se desvelan en la presente. Opcionalmente, el artículo comprende de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 5 ml de la composición líquida isotónica.

Se proporciona asimismo una jeringa precargada que comprende una cualquiera de las composiciones líquidas isotónicas que se desvelan en la presente, opcionalmente, que
15 comprende de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 5 ml de la composición líquida isotónica.

La presente divulgación proporciona además un vial que comprende una cualquiera de las composiciones líquidas isotónicas que se desvelan en la presente. Opcionalmente, el vial comprende de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 5 ml de la composición líquida
20 isotónica.

La presente divulgación proporciona asimismo un autoinyector que comprende una cualquiera de las composiciones líquidas isotónicas que se desvelan en la presente.

La presente divulgación proporciona métodos para tratar una enfermedad en un sujeto. En realizaciones de ejemplo, el método comprende administrar al sujeto una composición
25 líquida isotónica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad. De manera adicional, se proporciona el uso de la composición líquida isotónica de la presente divulgación para tratar una enfermedad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un gráfico del % de especies de APM formadas en las formulaciones de anticuerpos indicadas que tienen las concentraciones de anticuerpos diana indicadas.
30

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente divulgación proporciona composiciones líquidas que comprenden concentraciones altas de un anticuerpo, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal. De forma colectiva, los anticuerpos forman una familia de proteínas plasmáticas conocidas como
35 inmunoglobulinas y comprenden dominios de inmunoglobulina. (Janeway *et al.*, Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 4^a ed., Elsevier Science Ltd./Garland Publishing,

1999. Tal como se usa en el presente documento, el término "anticuerpo" se refiere a una proteína que tiene un formato de inmunoglobulina convencional, que comprende cadenas pesadas y ligeras, y que comprende regiones variables y constantes. Por ejemplo, un anticuerpo puede ser una IgG que es una estructura "con forma de Y" de dos pares idénticos de cadenas de polipéptidos, cada par tiene una cadena "ligera" (que típicamente tiene un peso molecular de aproximadamente 25 kDa) y una "pesada" (que típicamente tiene un peso molecular de aproximadamente 50-70 kDa). Un anticuerpo tiene una región variable y una región constante. En los formatos de IgG, la región variable generalmente tiene aproximadamente 100-110 o más aminoácidos, comprende tres regiones determinantes de complementariedad (CDR), es principalmente responsable del reconocimiento de antígenos y varía sustancialmente entre otros anticuerpos que se unen a diferentes antígenos. La región constante permite al anticuerpo reclutar células y moléculas del sistema inmunitario. La región variable está constituida por las regiones N-terminales de cada cadena ligera y cadena pesada, mientras que la región constante está constituida por las porciones C-terminales de cada una de las cadenas pesada y ligera. (Janeway *et al.*, "Structure of the Antibody Molecule and the Immunoglobulin Genes", Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 4^a ed. Elsevier Science Ltd./Garland Publishing, (1999)).

La estructura general y las propiedades de las CDR de los anticuerpos se han descrito en la técnica. En resumen, en un armazón de anticuerpo, las CDR están incluidas dentro de una región marco conservada en la región variable de cadena pesada y ligera donde constituyen las regiones en gran parte responsables de la unión al antígeno y su reconocimiento. Una región variable normalmente comprende al menos tres CDR de cadena ligera o pesada (Kabat *et al.*, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Public Health Service N.I.H., Bethesda, Md; véase también Chothia y Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia *et al.*, 1989, Nature 342: 877-883), dentro de una región marco conservada (designadas regiones marco conservadas 1-4, FR1, FR2, FR3 y FR4, por Kabat *et al.*, 1991; véase también Chothia y Lesk, 1987, citado anteriormente).

Los anticuerpos pueden comprender cualquier región constante conocida en la técnica. Las cadenas ligeras humanas se clasifican como cadenas ligeras kappa y lambda. Las cadenas pesadas se clasifican como mu, delta, gamma, alfa o épsilon y definen el isotipo del anticuerpo como IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, respectivamente. La IgG tiene varias subclases, incluyendo, pero no limitadas a, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. La IgM tiene subclases, incluyendo, pero no limitadas a, IgM1 e IgM2. Las realizaciones de la presente divulgación incluyen todas estas clases o isotipos de anticuerpos. La región constante de cadena ligera puede ser, por ejemplo, una región constante de cadena ligera de tipo kappa o lambda, por ejemplo, una región constante de cadena ligera de tipo kappa o lambda humana. La región constante de cadena pesada puede

ser, por ejemplo, regiones constantes de cadena pesada de tipo alfa, delta, épsilon, gamma o mu, por ejemplo, una región constante de cadena pesada de tipo alfa, delta, épsilon, gamma o mu humana. En consecuencia, en realizaciones de ejemplo, el anticuerpo es un anticuerpo de isotipo IgA, IgD, IgE, IgG o IgM, incluyendo uno cualquiera de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.

5 El anticuerpo puede ser un anticuerpo monoclonal, en casos de ejemplo. En consecuencia, la presente divulgación proporciona una composición líquida que comprende un anticuerpo monoclonal. De manera alternativa, la composición líquida puede ser una composición de anticuerpos policlonales. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una secuencia que es sustancialmente similar a un anticuerpo de origen natural producido por
10 un mamífero, por ejemplo, ratón, conejo, cabra, caballo, gallina, hámster, ser humano y similares. En este aspecto, el anticuerpo puede considerarse como un anticuerpo de mamífero, por ejemplo, un anticuerpo de ratón, anticuerpo de conejo, anticuerpo de cabra, anticuerpo de caballo, anticuerpo de gallina, anticuerpo de hámster, anticuerpo de ser humano y similares. En determinados aspectos, el anticuerpo es un anticuerpo humano. En determinados aspectos, el
15 anticuerpo es un anticuerpo quimérico o un anticuerpo humanizado. La expresión "anticuerpo quimérico" se refiere a un anticuerpo que contiene dominios de dos o más anticuerpos diferentes. Un anticuerpo quimérico puede, por ejemplo, contener los dominios constantes de una especie y los dominios variables de una segunda, o más generalmente, puede contener tramos de secuencia de aminoácidos de al menos dos especies. Un anticuerpo quimérico puede
20 también contener dominios de dos o más anticuerpos diferentes dentro de la misma especie. El término "humanizado", cuando se usa con relación a anticuerpos, se refiere a anticuerpos que tienen al menos regiones CDR de una fuente no humana que están técnicamente diseñadas para tener una estructura y función inmunológica más similares a anticuerpos humanos verdaderos que los anticuerpos de la fuente original. Por ejemplo, la humanización puede
25 implicar injertar una CDR de un anticuerpo no humano, tal como un anticuerpo de ratón, en un anticuerpo humano. La humanización también puede implicar seleccionar sustituciones de aminoácidos para hacer una secuencia no humana más similar a una secuencia humana.

En aspectos de ejemplo, el anticuerpo comprende (a) una secuencia de aminoácidos de cadena pesada (HC) de la región determinante de complementariedad (CDR) 1 expuesta en la
30 Tabla A o una secuencia variante de la misma que difiere en solo 1-4 aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 aminoácidos) o que tiene al menos o aproximadamente el 90 % de identidad de secuencia; (b) una secuencia de aminoácidos HC CDR2 expuesta en la Tabla A o una secuencia variante de la misma que difiere en solo 1-4 aminoácidos o que tiene al menos o aproximadamente el 90 % de identidad de secuencia; (c) una secuencia de aminoácidos HC
35 CDR3 expuesta en la Tabla A o una secuencia variante de la misma que difiere en solo 1-4 aminoácidos o que tiene al menos o aproximadamente el 90 % de identidad de secuencia; (d)

una secuencia de aminoácidos de cadena ligera (LC) de CDR1 expuesta en la Tabla A o una secuencia variante de la misma que difiere en solo 1-4 aminoácidos o que tiene al menos o aproximadamente el 90 % de identidad de secuencia; (e) una secuencia de aminoácidos LC CDR2 expuesta en la Tabla A o una secuencia variante de la misma que difiere en solo 1-4 aminoácidos o que tiene al menos o aproximadamente el 90 % de identidad de secuencia; (f) una secuencia de aminoácidos LC CDR3 expuesta en la Tabla A o una secuencia variante de la misma que difiere en solo 1-4 aminoácidos o que tiene al menos o aproximadamente el 90 % de identidad de secuencia; o (g) una combinación de cualquiera dos, tres, cuatro, cinco o seis de (a)-(f). En aspectos de ejemplo, el anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de CDR1 de LC, una secuencia de aminoácidos de CDR2 de LC, y una secuencia de aminoácidos de CDR3 de LC expuestas en la Tabla A y al menos 1 o 2 de las secuencias de aminoácidos CDR de HC expuestas en la Tabla A. En aspectos de ejemplo, el anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos CDR1 de HC, una secuencia de aminoácidos CDR2 de HC y una secuencia de aminoácidos CDR3 de HC expuestas en la Tabla A y al menos 1 o 2 de las secuencias de aminoácidos CDR de LC expuestas en la Tabla A. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende las tres CDR de este tipo. En realizaciones de ejemplo, el anticuerpo comprende 3, 4, 5, o la totalidad de las 6 secuencias de aminoácidos de CDR designadas por las SEQ ID NO: en una única columna de la Tabla A. En casos de ejemplo, el anticuerpo comprende las CDR1 de HC, CDR2 de HC, CDR3 de HC, CDR1 de LC, CDR2 de LC, CDR3 de LC de las SEQ ID NO: 1-6, respectivamente. En diversos casos, el anticuerpo comprende las CDR1 de HC, CDR2 de HC, CDR3 de HC, CDR1 de LC, CDR2 de LC, CDR3 de LC de las SEQ ID NO: 11-16, respectivamente. En diversos aspectos, el anticuerpo comprende las CDR1 de HC, CDR2 de HC, CDR3 de HC, CDR1 de LC, CDR2 de LC, CDR3 de LC de las SEQ ID NO: 21-26, respectivamente. En casos de ejemplo, el anticuerpo comprende las CDR1 de HC, CDR2 de HC, CDR3 de HC, CDR1 de LC, CDR2 de LC, CDR3 de LC de las SEQ ID NO: 31-36, respectivamente. En aspectos de ejemplo, el anticuerpo comprende la secuencia de región variable (var) de HC y/o la secuencia de región var de LC como se muestra en la Tabla A. En aspectos de ejemplo, el anticuerpo comprende la secuencia de región var de HC de la SEQ ID NO: 7 y/o la secuencia de región var de LC de la SEQ ID NO: 8, el anticuerpo comprende la secuencia de región var de HC de la SEQ ID NO: 17 y/o la secuencia de región var de LC de la SEQ ID NO: 18, el anticuerpo comprende la secuencia de región var de HC de la SEQ ID NO: 27 y/o la secuencia de región var de LC de la SEQ ID NO: 28. En casos de ejemplo, el anticuerpo comprende la secuencia de HC de longitud completa (FL) y/o la secuencia de LC de FL mostrada en la Tabla A. En aspectos de ejemplo, el anticuerpo comprende la HC de FL de la SEQ ID NO: 9, y/o la LC de FL de la SEQ ID NO: 10, la HC de FL de la SEQ ID NO: 19, y/o la

LC de FL de la SEQ ID NO: 20, la HC de FL de la SEQ ID NO: 29, y/o la LC de FL de la SEQ ID NO: 30, o la HC de LC de la SEQ ID NO: 31, y/o la LC de FL de la SEQ ID NO: 32.

TABLA A

	Anticuerpo 1	Anticuerpo 2	Anticuerpo 3	Anticuerpo 4
5	CDR1 de HC	1	11	21
	CDR2 de HC	2	12	22
	CDR3 de HC	3	13	23
	CDR1 de LC	4	14	24
	CDR2 de LC	5	15	25
10	CDR3 de LC	6	16	26
	var de HC	7	17	27
	var de LC	8	18	28
	HC de FL	9	19	29
	LC de FL	10	20	30
15				31
				32

En aspectos de ejemplo, el anticuerpo es un anti-IL-15 descrito en la técnica. Por ejemplo, el anticuerpo es, en diversos aspectos, un anticuerpo anti-IL-15 descrito en la Patente de EE.UU. N.º 10,301,384, que se incorpora en el presente documento por referencia. En diversos aspectos, el anticuerpo comprende (i) una región variable de cadena pesada seleccionada de: SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54 y la SEQ ID NO: 55, y (ii) una región variable de cadena ligera seleccionada de: SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60 y la SEQ ID NO: 61. Opcionalmente, el anticuerpo comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 62-64, 68, 71 y 72.

Concentración de anticuerpos

En aspectos de ejemplo, la composición que se desvela en la presente comprende el anticuerpo a una concentración superior a aproximadamente 100 mg/ml y, opcionalmente, inferior a aproximadamente 450 mg/ml, inferior a aproximadamente 400 mg/ml, inferior a aproximadamente 350 mg/ml, inferior a aproximadamente 300 mg/ml o inferior a aproximadamente 250 mg/ml. En diversos casos, el anticuerpo está presente en la composición a una concentración de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 290 mg/ml, de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 280 mg/ml, de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 270 mg/ml, de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 260 mg/ml, de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, de aproximadamente 110 mg/ml

mg/ml, de aproximadamente 190 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, de aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 250 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, o de aproximadamente 240 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml. En diversos casos, la concentración del anticuerpo en la composición líquida es de 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 está presente en la composición a una concentración de aproximadamente 130 mg/ml a aproximadamente 225 mg/ml, de aproximadamente 130 mg/ml a aproximadamente 220 mg/ml o de aproximadamente 130 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml. En diversos casos, el anticuerpo está presente en la composición a una concentración de aproximadamente 135 mg/ml a aproximadamente 165 mg/ml, opcionalmente, de aproximadamente 140 mg/ml a aproximadamente 160 mg/ml. En aspectos de ejemplo, la composición líquida comprende aproximadamente 120 mg/ml de anticuerpo, aproximadamente 140 mg/ml, aproximadamente 150 mg/ml o aproximadamente 165 mg/ml. En aspectos de ejemplo, la composición líquida comprende aproximadamente 150 mg/ml.

Glutamato de arginina

En diversos casos, la composición líquida comprende más de o aproximadamente 10 mM a menos de o aproximadamente 450 mM de glutamato de arginina, por ejemplo, menos de aproximadamente 440 mM, menos de aproximadamente 430 mM, menos de 420 mM, menos de 410 mM de glutamato de arginina. En diversos aspectos, la composición líquida comprende de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 25 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 75 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 125 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 300 mM, de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 225 mM a aproximadamente 350 mM o aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 250 mM a aproximadamente 325 mM o aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 275 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 300 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 325 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 350 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 375 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 375 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 350 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 325 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 300 mM, de

aproximadamente 10 mM a aproximadamente 275 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 250 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 225 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 175 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 150 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 125 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 100 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 75 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 50 mM, o de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 25 mM de glutamato de arginina. En aspectos de ejemplo, la composición líquida comprende al menos o aproximadamente 50 mM, al menos o aproximadamente 75 mM, al menos o aproximadamente 100 mM de glutamato de arginina y/o menos de aproximadamente 450 mM, menos de aproximadamente 400 mM, menos de aproximadamente 350 mM, menos de aproximadamente 300 mM, menos de aproximadamente 250 mM o menos de aproximadamente 200 mM de glutamato de arginina. En casos de ejemplo, la composición líquida comprende de aproximadamente 75 mM a aproximadamente 250 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM o de aproximadamente 125 mM a aproximadamente 175 mM de glutamato de arginina. En diversos casos, la composición líquida comprende aproximadamente 200 mM de glutamato de arginina. En aspectos de ejemplo, la composición líquida comprende de aproximadamente 250 mM a aproximadamente 350 mM, por ejemplo, de aproximadamente 260 mM a aproximadamente 350 mM, de aproximadamente 270 mM a aproximadamente 350 mM, de aproximadamente 280 mM a aproximadamente 350 mM, de aproximadamente 290 mM a aproximadamente 350 mM, de aproximadamente 300 mM a aproximadamente 350 mM, de aproximadamente 310 mM a aproximadamente 350 mM, de aproximadamente 320 mM a aproximadamente 350 mM, de aproximadamente 330 mM a aproximadamente 350 mM, de aproximadamente 340 mM a aproximadamente 350 mM, de aproximadamente 250 mM a aproximadamente 340 mM, de aproximadamente 250 mM a aproximadamente 330 mM, de aproximadamente 250 mM a aproximadamente 320 mM, de aproximadamente 250 mM a aproximadamente 310 mM, de aproximadamente 250 mM a aproximadamente 300 mM, de aproximadamente 250 mM a aproximadamente 290 mM, de aproximadamente 250 mM a aproximadamente 280 mM, de aproximadamente 250 mM a aproximadamente 270 mM, o de aproximadamente 250 mM a aproximadamente 260 mM de glutamato de arginina. En aspectos de ejemplo, la composición líquida comprende de aproximadamente 260 mM a aproximadamente 340 mM o de aproximadamente 270 mM a aproximadamente 330 mM de glutamato de arginina. En diversos aspectos, el glutamato de arginina es una sal que comprende arginina base y ácido glutámico. En diversos aspectos, el glutamato de arginina es una sal que comprende L-arginina base y ácido L-glutámico. En diversos casos, el glutamato de arginina es una sal de arginina que comprende un contraión de

glutamato. A efectos del presente documento, el término "glutamato" se refiere al glutamato, su ácido conjugado (ácido glutámico) o una combinación de los mismos. En diversos aspectos, la composición líquida comprende de aproximadamente 70 mM a aproximadamente 210 mM de arginina (también denominada en el presente documento "arginina base" y de aproximadamente 80 mM a aproximadamente 240 mM de glutamato. En diversos aspectos, la composición comprende de aproximadamente 70 mM a aproximadamente 210 mM de arginina base y de aproximadamente 80 mM a aproximadamente 240 mM de ácido glutámico. En diversos aspectos, la composición líquida comprende de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 170 mM de arginina base, opcionalmente, de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 150 mM de arginina base. En diversos aspectos, la arginina base es L-arginina base. En aspectos de ejemplo, la composición líquida comprende aproximadamente 136 mM de arginina base. En aspectos de ejemplo, la composición líquida comprende aproximadamente 136 mM de L-arginina base. En diversos aspectos, la composición líquida comprende de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 200 mM de glutamato, opcionalmente, de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 175 mM de glutamato. En aspectos de ejemplo, la composición líquida comprende aproximadamente 159 mM de glutamato. En diversos aspectos, la composición que se desvela en la presente comprende de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 200 mM de ácido glutámico, por ejemplo, ácido L-glutámico, opcionalmente, de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 175 mM de ácido glutámico, por ejemplo, ácido L-glutámico. En aspectos de ejemplo, la composición comprende aproximadamente 159 mM de ácido glutámico, por ejemplo, ácido L-glutámico. En diversos casos, la composición líquida comprende de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM de arginina y de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM de glutamato. Opcionalmente, la composición líquida comprende de aproximadamente 125 mM a aproximadamente 175 mM de arginina o de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mM de arginina y de aproximadamente 125 mM a aproximadamente 200 mM de glutamato o de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 185 mM de glutamato. En diversos casos, la composición líquida comprende aproximadamente 136 mM de arginina base y aproximadamente 159 mM de glutamato. En diversos casos, la composición comprende de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM de arginina y de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM de ácido glutámico. Opcionalmente, la composición comprende de aproximadamente 125 mM a aproximadamente 175 mM de arginina, por ejemplo, L-arginina base, o de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mM de arginina, por ejemplo, L-arginina base, y de aproximadamente 125 mM a aproximadamente 200 mM de ácido glutámico, por ejemplo, ácido L-glutámico o de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 185 mM de ácido glutámico, por ejemplo, ácido L-glutámico. En diversos casos, la composición

comprende aproximadamente 136 mM de L-arginina base y aproximadamente 159 mM de ácido glutámico, por ejemplo, ácido L-glutámico. En diversos aspectos, la composición comprende de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 200 mM de ácido glutámico, opcionalmente, de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 175 mM de ácido glutámico. En aspectos de ejemplo, la composición comprende aproximadamente 159 mM de ácido glutámico. En diversos casos, la composición comprende de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM de L-arginina base y de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM de ácido L-glutámico. Opcionalmente, la composición comprende de aproximadamente 125 mM a aproximadamente 175 mM de L-arginina base o de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mM de L-arginina base y de aproximadamente 125 mM a aproximadamente 200 mM de ácido L-glutámico o de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 185 mM de ácido L-glutámico. En diversos casos, la composición comprende aproximadamente 136 mM de L-arginina base y aproximadamente 159 mM de ácido L-glutámico.

En diversos aspectos, el anticuerpo está formulado con de aproximadamente 25 mM a aproximadamente 190 mM de arginina (por ejemplo, L-arginina base) y de aproximadamente 25 mM a aproximadamente 200 mM de ácido glutámico (por ejemplo, ácido L-glutámico). A efectos del presente documento, las cantidades indicadas de excipientes que siguen a "formulado con" se refieren a las cantidades de los excipientes indicados en un amortiguador de DF utilizado en la preparación de la composición líquida que comprende el anticuerpo monoclonal. En consecuencia, un anticuerpo formulado con de aproximadamente 25 mM a aproximadamente 190 mM de arginina y de aproximadamente 25 mM a aproximadamente 200 mM de ácido glutámico, en diversos aspectos, significa que el amortiguador de DF en el que se intercambió el anticuerpo o con el que se combinó el anticuerpo comprendía de aproximadamente 25 mM a aproximadamente 190 mM de arginina y de aproximadamente 25 mM a aproximadamente 200 mM de ácido glutámico. En diversos casos, el anticuerpo está formulado con de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 300 mM de arginina o de 85 mM a aproximadamente 190 mM de arginina. En diversos aspectos, el anticuerpo está formulado con de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 180 mM de arginina (por ejemplo, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 170 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 160 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 150 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 140 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 130 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 120 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 110 mM, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 180 mM, de

aproximadamente 160 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 170 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 170 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 160 mM, de aproximadamente 135 mM a aproximadamente 155 mM o de aproximadamente 135 mM a aproximadamente 165 mM) y de

5 aproximadamente 110 mM a aproximadamente 240 mM de ácido glutámico (por ejemplo, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 170 mM, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 160 mM, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 150 mM, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 140 mM, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 130 mM, de

10 aproximadamente 110 mM a aproximadamente 120 mM, de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 160 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 170 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 120 mM a

15 aproximadamente 170 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 160 mM, de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 160 mM, de aproximadamente 145 mM a aproximadamente 155 mM de ácido glutámico o de aproximadamente 155 mM a aproximadamente 185 mM de ácido glutámico). En diversos casos, el anticuerpo está formulado con de aproximadamente 135 mM a aproximadamente 165 mM de arginina y de

20 aproximadamente 145 mM a aproximadamente 185 mM de ácido glutámico.

En diversos casos, el anticuerpo está formulado en de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 125 mM de arginina y de aproximadamente 25 mM a aproximadamente 225 mM de glutamato. A efectos del presente documento, las cantidades indicadas de excipientes que siguen a "formulado en" se refieren a las cantidades de los excipientes indicados en la

25 composición líquida que comprende el anticuerpo monoclonal. En consecuencia, un anticuerpo formulado en de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 125 mM de arginina y de aproximadamente 25 mM a aproximadamente 225 mM de glutamato, en diversos casos, significa que la composición líquida comprende el anticuerpo y de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 125 mM de arginina y de aproximadamente 25 mM a aproximadamente 225

30 mM de glutamato. En diversos aspectos, el anticuerpo está formulado en de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 135 mM de arginina (por ejemplo, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 125 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 115 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 105 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 95 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 85 mM, de

35 aproximadamente 55 mM a aproximadamente 75 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 65 mM, de aproximadamente 65 mM a aproximadamente 135 mM, de

aproximadamente 75 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 85 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 95 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 105 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 115 mM a aproximadamente 145 mM, de aproximadamente 125 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 75 mM a aproximadamente 115 mM, de aproximadamente 85 mM a aproximadamente 105 mM de arginina) y de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 210 mM de glutamato (por ejemplo, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 240 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 170 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 160 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 150 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 140 mM, de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 160 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 170 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 180 mM a alrededor de 210 mM, de aproximadamente 190 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 190 mM, de aproximadamente 160 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 165 mM a aproximadamente 175 mM de glutamato). En diversos casos, la composición comprende el anticuerpo y de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 125 mM de arginina base, por ejemplo, L-arginina base y de aproximadamente 25 mM a aproximadamente 225 mM de ácido glutámico, por ejemplo, ácido L-glutámico. En diversos aspectos, el anticuerpo está formulado en de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 135 mM de L-arginina base (por ejemplo de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 125 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 115 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 105 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 95 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 85 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 75 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 65 mM, de aproximadamente 65 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 75 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 85 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 95 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 105 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 115 mM a aproximadamente 145 mM, de aproximadamente 125 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 75 mM a aproximadamente 115 mM, de aproximadamente 85 mM a aproximadamente 105 mM de L-arginina base) y de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 210 mM de ácido glutámico (por ejemplo, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 240 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 180

mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 170 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 160 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 150 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 140 mM, de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 160 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 170 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 180 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 190 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 190 mM, de aproximadamente 160 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 165 mM a aproximadamente 175 mM de ácido L-glutámico).

En diversos aspectos, el anticuerpo está formulado con de aproximadamente 70 mM a aproximadamente 210 mM de arginina y de aproximadamente 80 mM a aproximadamente 240 mM de ácido glutámico. En diversos aspectos, el anticuerpo está formulado con de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 170 mM de arginina base, opcionalmente, de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 150 mM de arginina base. En aspectos de ejemplo, el anticuerpo está formulado con aproximadamente 136 mM de arginina base. En diversos aspectos, el anticuerpo está formulado con de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 200 mM de ácido glutámico, opcionalmente, de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 175 mM de ácido glutámico. En aspectos de ejemplo, el anticuerpo está formulado con aproximadamente 159 mM de ácido glutámico. En diversos aspectos, el ácido glutámico es ácido L-glutámico. En diversos casos, el anticuerpo está formulado con de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM de arginina y de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM de ácido glutámico. Opcionalmente, el anticuerpo está formulado con de aproximadamente 125 mM a aproximadamente 175 mM de arginina o de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mM de arginina y de aproximadamente 125 mM a aproximadamente 200 mM de ácido glutámico o de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 185 mM de ácido glutámico. En diversos casos, el anticuerpo está formulado con 150 mM de arginina base y aproximadamente 170 mM de ácido glutámico. En diversos aspectos, el glutamato de arginina presente en la composición líquida se elabora con de aproximadamente 25 mM a aproximadamente 190 mM de arginina y de aproximadamente 25 mM a aproximadamente 200 mM de ácido glutámico. En diversos aspectos, el anticuerpo está formulado con de 100 mM a aproximadamente 180 mM de arginina (por ejemplo, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 170 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 160 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 150 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 140 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 130 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 120 mM, de

aproximadamente 100 mM a aproximadamente 110 mM, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 160 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 170 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 170 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 160 mM, de aproximadamente 135 mM a aproximadamente 155 mM) y de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 240 mM de ácido glutámico (por ejemplo, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 170 mM, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 160 mM, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 150 mM, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 140 mM, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 130 mM, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 120 mM, de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 160 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 170 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 170 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 160 mM, de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 160 mM, de aproximadamente 145 mM a aproximadamente 155 mM de ácido glutámico). En diversos casos, el glutamato de arginina presente en la composición líquida se elabora con de aproximadamente 135 mM a aproximadamente 145 mM de arginina y de aproximadamente 145 mM a aproximadamente 155 mM de ácido glutámico. En diversos aspectos, el glutamato de arginina presente en la composición líquida se elabora con de aproximadamente 70 mM a aproximadamente 210 mM de arginina base y de aproximadamente 80 mM a aproximadamente 240 mM de ácido glutámico. En diversos aspectos, el glutamato de arginina presente en la composición líquida se elabora con de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 170 mM de arginina base o de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 150 mM de arginina base y de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 200 mM de ácido glutámico o de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 175 de ácido glutámico. En diversos aspectos, el glutamato de arginina presente en la composición líquida se elabora con aproximadamente 136 mM de arginina base y aproximadamente 159 mM de ácido glutámico.

En diversos casos, el anticuerpo está formulado en de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 125 mM de arginina y de aproximadamente 25 mM a aproximadamente 225 mM de glutamato. En diversos aspectos, la composición líquida comprende de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 135 mM de arginina (por ejemplo, de

aproximadamente 55 mM a aproximadamente 125 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 115 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 105 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 95 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 85 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 75 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 65 mM, de aproximadamente 65 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 75 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 85 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 95 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 105 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 115 mM a aproximadamente 145 mM, de aproximadamente 125 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 75 mM a aproximadamente 115 mM, de aproximadamente 85 mM a aproximadamente 105 mM de arginina) y de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 210 mM de glutamato (por ejemplo, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 240 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 170 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 160 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 150 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 140 mM, de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 160 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 170 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 180 mM a alrededor de 210 mM, de aproximadamente 190 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 190 mM, de aproximadamente 160 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 165 mM a aproximadamente 175 mM de glutamato). En diversos aspectos, el anticuerpo está formulado en de aproximadamente 70 mM a aproximadamente 210 mM de arginina base y de aproximadamente 80 mM a aproximadamente 240 mM de glutamato. En diversos aspectos, el anticuerpo está formulado en de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 170 mM de arginina base o de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 150 mM de arginina base y de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 200 mM de glutamato o de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 175 de glutamato. En diversos aspectos, el anticuerpo está formulado en aproximadamente 136 mM de arginina base y aproximadamente 159 mM de glutamato. En diversos casos, el anticuerpo está formulado en de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 125 mM de arginina y de aproximadamente 25 mM a aproximadamente 225 mM de ácido glutámico. En diversos aspectos, la composición líquida comprende de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 135 mM de arginina (por ejemplo, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 125 mM, de aproximadamente 55 mM a

aproximadamente 115 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 105 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 95 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 85 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 75 mM, de aproximadamente 55 mM a aproximadamente 65 mM, de aproximadamente 65 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 75 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 85 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 95 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 105 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 115 mM a aproximadamente 145 mM, de aproximadamente 125 mM a aproximadamente 135 mM, de aproximadamente 75 mM a aproximadamente 115 mM, de aproximadamente 85 mM a aproximadamente 105 mM de L-arginina base) y de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 210 mM de ácido L-glutámico (por ejemplo, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 240 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 170 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 160 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 150 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 140 mM, de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 160 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 170 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 180 mM a alrededor de 210 mM, de aproximadamente 190 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 210 mM, de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 190 mM, de aproximadamente 160 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 165 mM a aproximadamente 175 mM de ácido L-glutámico). En diversos aspectos, el anticuerpo está formulado en de aproximadamente 70 mM a aproximadamente 210 mM de arginina base y de aproximadamente 80 mM a aproximadamente 240 mM de ácido glutámico. En diversos aspectos, el anticuerpo está formulado en de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 170 mM de arginina base o de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 150 mM de arginina base y de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 200 mM de ácido glutámico o de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 175 de ácido glutámico. En diversos aspectos, el anticuerpo está formulado en aproximadamente 136 mM de arginina base y aproximadamente 159 mM de ácido glutámico.

En realizaciones de ejemplo, la composición líquida que se desvela en la presente comprende, por ml de composición líquida, (a) de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 165 mg de anticuerpo monoclonal, (b) de aproximadamente 22 mg a aproximadamente 26 mg de L-arginina, (c) de aproximadamente 22 mg a aproximadamente 26 mg de glutamato, y (d) aproximadamente 0.01 mg de PS80, en donde la composición líquida

tiene un pH de aproximadamente 4.7 a aproximadamente 5.3, y 0.01 % (p/v) de polisorbato 80. La arginina en diversos aspectos es L-arginina. En aspectos de ejemplo, el glutamato es L-glutamato. En realizaciones de ejemplo, la composición líquida que se desvela en la presente comprende, por ml de composición líquida, (a) de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 165 mg de anticuerpo monoclonal, (b) de aproximadamente 22 mg a aproximadamente 26 mg de L-arginina base, (c) de aproximadamente 22 mg a aproximadamente 26 mg de ácido glutámico, y (d) aproximadamente 0.01 mg de PS80, en donde la composición líquida tiene un pH de aproximadamente 4.7 a aproximadamente 5.3, y 0.01 % (p/v) de polisorbato 80. Opcionalmente, el pH es de aproximadamente 4.7 a aproximadamente 5.3. En realizaciones de ejemplo, la composición líquida que se desvela en la presente comprende, por ml de composición líquida, (i) de aproximadamente 135 mg a aproximadamente 165 mg de un anticuerpo anti-IL-15 que comprende una región determinante de complementariedad (CDR) 1 de cadena pesada (HC) de la SEQ ID NO: 1, una CDR2 de HC de la SEQ ID NO: 2, una CDR3 de HC de la SEQ ID NO: 3, una región determinante de complementariedad (CDR) 1 de cadena ligera (LC) de la SEQ ID NO: 4, una CDR2 de LC de la SEQ ID NO: 5, y una CDR3 de LC de la SEQ ID NO: 6, (ii) de aproximadamente 21 mg a aproximadamente 26 mg de arginina base, (iii) de aproximadamente 21 mg a aproximadamente 26 mg de glutamato, y (iv) aproximadamente 0.01 mg de PS80, en donde la composición líquida tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.5. Opcionalmente, el pH es de aproximadamente 4.7 a aproximadamente 5.3. La arginina en diversos aspectos es L-arginina. En aspectos de ejemplo, el glutamato es L-glutamato. En realizaciones de ejemplo, la composición que se desvela en la presente comprende (i) de aproximadamente 135 mg a aproximadamente 165 mg de un anticuerpo anti-IL-15 que comprende una región determinante de complementariedad (CDR) 1 de cadena pesada (HC) de la SEQ ID NO: 1, una CDR2 de HC de la SEQ ID NO: 2, una CDR3 de HC de la SEQ ID NO: 3, una región determinante de complementariedad (CDR) 1 de cadena ligera (LC) de la SEQ ID NO: 4, una CDR2 de LC de la SEQ ID NO: 5, y una CDR3 de LC de la SEQ ID NO: 6, (ii) de aproximadamente 21 mg a aproximadamente 26 mg de L-arginina base, (iii) de aproximadamente 21 mg a aproximadamente 26 mg de ácido L-glutámico, y (iv) aproximadamente 0.01 mg de PS80, en donde la composición líquida tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.5. Opcionalmente, el pH es de aproximadamente 4.7 a aproximadamente 5.3. En realizaciones de ejemplo, la composición líquida que se desvela en la presente comprende, por ml de composición líquida, (i) aproximadamente 150 mg de ordesekimab (ii) aproximadamente 23.6 mg de arginina base, (iii) aproximadamente 23.4 mg de glutamato, y (iv) aproximadamente 0.01 % (p/v) de polisorbato 80 (PS80), en donde la composición líquida tiene un pH de aproximadamente 5.0. En realizaciones de ejemplo, la composición líquida que se desvela en

la presente comprende (i) aproximadamente 150 mg de ordesekimab (ii) aproximadamente 23.6 mg de L-arginina base, (iii) aproximadamente 23.4 mg de ácido L-glutámico, y (iv) aproximadamente 0.01 % (p/v) de polisorbato 80 (PS80), en donde la composición líquida tiene un pH de aproximadamente 5.0. El ordesekimab comprende CDR1-CDR3 de HC de las SEQ ID NO: 1-3, respectivamente, y CDR1-CDR3 de LC de las SEQ ID NO: 4-6, respectivamente. El ordesekimab comprende una región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 8. Asimismo, el ordesekimab comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera de la SEQ ID NO: 10. En realizaciones de ejemplo, la composición líquida que se desvela en la presente comprende, por ml de composición líquida, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 165 mg de un anticuerpo anti-IL-15 que comprende una región determinante de complementariedad (CDR) 1 de cadena pesada (HC) de la SEQ ID NO: 1, una CDR2 de HC de la SEQ ID NO: 2, una CDR3 de HC de la SEQ ID NO: 3, una región determinante de complementariedad (CDR) 1 de cadena ligera (LC) de la SEQ ID NO: 4, una CDR2 de LC de la SEQ ID NO: 5, y una CDR3 de LC de la SEQ ID NO: 6, que se formula en una solución que comprende de aproximadamente 21 mg a aproximadamente 26 mg de arginina base, de aproximadamente 21 mg a aproximadamente 26 mg de glutamato, y aproximadamente 0.01 mg de PS80, en donde la composición líquida tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.5. En realizaciones de ejemplo, la composición líquida que se desvela en la presente comprende, por ml de composición líquida, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 165 mg de un anticuerpo anti-IL-15 que comprende una región determinante de complementariedad (CDR) 1 de cadena pesada (HC) de la SEQ ID NO: 1, una CDR2 de HC de la SEQ ID NO: 2, una CDR3 de HC de la SEQ ID NO: 3, una región determinante de complementariedad (CDR) 1 de cadena ligera (LC) de la SEQ ID NO: 4, una CDR2 de LC de la SEQ ID NO: 5, y una CDR3 de LC de la SEQ ID NO: 6, que se formula con una solución que comprende de aproximadamente 21 mg a aproximadamente 26 mg de arginina base, de aproximadamente 21 mg a aproximadamente 26 mg de ácido glutámico, y aproximadamente 0.01 mg de PS80, en donde la composición líquida tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.5.

Prolina

En realizaciones de ejemplo, las composiciones líquidas de la presente divulgación comprenden prolina, por ejemplo, L-prolina, D-prolina. En aspectos de ejemplo, las composiciones líquidas de la presente divulgación comprenden L-prolina. En algunos aspectos, la prolina es el único aminoácido presente en la composición. En diversas realizaciones, la composición líquida comprende de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 400 mM de prolina o de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 350 mM de prolina. En aspectos de ejemplo, las composiciones líquidas de la presente divulgación comprenden de

aproximadamente 115 mM a aproximadamente 345 mM de prolina. En casos de ejemplo, las composiciones líquidas de la presente divulgación comprenden de aproximadamente 170 mM a aproximadamente 290 mM de prolina, opcionalmente, de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 255 mM de prolina, por ejemplo, aproximadamente 230 mM de prolina. En

5 aspectos de ejemplo, las composiciones líquidas de la presente divulgación comprenden de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 de L-prolina. Opcionalmente, la composición líquida comprende de aproximadamente 75 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 125 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 400 mM, de

10 aproximadamente 175 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 225 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 250 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 275 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 300 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 325 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 350 mM a

15 aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 375 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 375 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 350 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 325 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 300 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 275 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 250 mM, de

20 aproximadamente 50 mM a aproximadamente 225 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 175 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 150 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 125 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 100 mM, o de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 75 mM. En diversos casos, la concentración de

25 prolina en la composición líquida es de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 300 mM, de aproximadamente 225 mM a aproximadamente 275 mM, de aproximadamente 235 mM a aproximadamente 265 mM, o de aproximadamente 240 mM a aproximadamente 260 mM. En diversos aspectos, la composición líquida comprende al menos aproximadamente 50 mM o al menos o aproximadamente 100 mM y menos de aproximadamente 260 mM de prolina.

30 En realizaciones de ejemplo, en donde la composición líquida comprende prolina, la composición líquida isotónica comprende asimismo un amortiguador. El amortiguador puede ser, por ejemplo, un amortiguador orgánico. El amortiguador, en algunos aspectos, se centra a 25 °C alrededor de pH 4.0 a 6.0, o 4.5 a 5.5, o 4.2 o 5.7, por ejemplo. En diversas realizaciones, el amortiguador puede tener una pKa dentro de una unidad de pH de 5.0-5.2 a 25 °C. Un

35 amortiguador de este tipo es ácido acético/acetato, que tiene una pKa de aproximadamente 4.75 a 25 °C. Otros amortiguadores alternativos contemplados incluyen amortiguadores

basados en iones que incluyen succinato (pKa de 4.21 a 25 °C), propionato (pKa de 4.87 a 25 °C), malato (pKa de 5.13 a 25 °C), piridina (pKa de 5.23 a 25 °C) y piperazina (pKa de 5.33 a 25 °C). Se contempla que el amortiguador puede proporcionarse como la sal de sodio (o sal disódica, según sea adecuado) o, como alternativa, una sal de potasio, magnesio o amonio. En

5 diversos aspectos, el amortiguador es succinato, glutamato, histidina o acetato, o una combinación de los mismos. Se contemplan particularmente amortiguadores basados en acetato. En algunos aspectos, el amortiguador se elabora con ácido acético glacial y, opcionalmente, el pH del amortiguador se logra añadiendo hidróxido de sodio hasta que se alcanza el pH diana o el pH final del amortiguador. En diversos aspectos, el pH diana o el pH

10 final del amortiguador es de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.5, opcionalmente, de aproximadamente 4.7 a aproximadamente 5.3, o aproximadamente 5.0. En casos de ejemplo, la composición líquida comprende de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 100 mM de amortiguador. En casos de ejemplo, la composición comprende de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 50 mM de amortiguador, por ejemplo, de aproximadamente 1 mM a

15 aproximadamente 40 mM de amortiguador o de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 30 mM. En diversos aspectos, la composición comprende de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 40 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 30 mM de amortiguador, de aproximadamente 15 mM a aproximadamente 25 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 40 mM de amortiguador, de aproximadamente 15 mM a

20 aproximadamente 40 mM de amortiguador, o de aproximadamente 20 mM a aproximadamente 40 mM de amortiguador. En casos de ejemplo, el amortiguador de DF utilizado para preparar las composiciones líquidas de la presente divulgación comprende de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 50 mM de amortiguador, por ejemplo, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 40 mM de amortiguador o de aproximadamente 1 mM a aproximadamente

25 30 mM. En diversos aspectos, el amortiguador de DF comprende de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 40 mM, opcionalmente, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 30 mM de amortiguador, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 40 mM de amortiguador, de aproximadamente 15 mM a aproximadamente 40 mM de amortiguador, o de aproximadamente 20 mM a aproximadamente 40 mM de amortiguador. En determinadas

30 realizaciones, el amortiguador es un amortiguador de acetato. Opcionalmente, el amortiguador de DF comprende de aproximadamente 18 mM a aproximadamente 22 mM de amortiguador, por ejemplo, aproximadamente 20 mM de amortiguador. En aspectos alternativos de ejemplo, el amortiguador de DF comprende una cantidad menor de acetato a un pH más bajo. Por ejemplo, amortiguadores de DF de este tipo pueden comprender de aproximadamente 8 mM a

35 aproximadamente 17 mM de amortiguador, por ejemplo, de aproximadamente 10 mM de amortiguador a aproximadamente 15 mM, aproximadamente 10 mM, con un pH de

aproximadamente 3.5. Opcionalmente, el amortiguador se elabora a partir de ácido acético glaciar donde se añade hidróxido de sodio hasta que se alcanza el pH diana. En diversos casos, la composición comprende de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 38 mM de amortiguador, opcionalmente, de aproximadamente 33 mM a aproximadamente 38 mM o de aproximadamente 34 mM a aproximadamente 38 mM de amortiguador (por ejemplo, acetato). En diversos aspectos, la composición comprende de aproximadamente 32 mM a aproximadamente 36 mM de amortiguador (por ejemplo, acetato). En diversos aspectos, la composición comprende de aproximadamente 34 mM a aproximadamente 36 mM de amortiguador (por ejemplo, acetato). Como se describe en el presente documento, en diversos aspectos, la concentración del amortiguador depende de la concentración del anticuerpo. En diversos aspectos, la composición líquida comprende de aproximadamente 20 mM a aproximadamente 40 mM, opcionalmente, de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 38 mM, cuando la concentración del anticuerpo es de aproximadamente 150 mg/ml. Opcionalmente, cuando la concentración del anticuerpo es de aproximadamente 150 mg/ml y el pH de la composición líquida es de 4.7-5.3, la composición comprende de aproximadamente 32 mM a aproximadamente 36 mM o de aproximadamente 33 mM a aproximadamente 35 mM de amortiguador (por ejemplo, acetato).

En diversos aspectos, la composición líquida comprende, por ml de la composición líquida, (i) de aproximadamente 135 mg a aproximadamente 165 mg de un anticuerpo anti-IL-15 que comprende una región determinante de complementariedad (CDR) 1 de cadena pesada (HC) de la SEQ ID NO: 1, una CDR2 de HC de la SEQ ID NO: 2, una CDR3 de HC de la SEQ ID NO: 3, una región determinante de complementariedad (CDR) 1 de cadena ligera (LC) de la SEQ ID NO: 4, una CDR2 de LC de la SEQ ID NO: 5, y una CDR3 de LC de la SEQ ID NO: 6, (ii) de aproximadamente 23 mg a aproximadamente 30 mg de prolina, (iii) de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 2 mg de acetato, y (iv) aproximadamente 0.01 % (p/v) de polisorbato 80 (PS80), en donde la composición líquida tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.5. En diversos aspectos, la composición líquida comprende, por ml de la composición líquida, (i) aproximadamente 150 mg de ordesekimab, (ii) de aproximadamente 23 mg a aproximadamente 30 mg de prolina, (iii) de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 2 mg de acetato, y (iv) aproximadamente 0.01 % (p/v) de polisorbato 80 (PS80), en donde la composición líquida tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.5. En diversos casos, la composición líquida comprende, por ml de la composición líquida, (i) aproximadamente 150 mg de ordesekimab, (ii) aproximadamente 26.5 mg de prolina, (iii) aproximadamente 1.2 mg de acetato, y (iv) aproximadamente 0.01 mg de PS80, en donde la composición líquida tiene un pH de aproximadamente 5.0.

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, lo que genera una reducción de la tensión interfacial. El uso de un tensioactivo también puede

5 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 a modo de ejemplo incluyen ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitán (por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 80), alquilaril poliéteres, por ejemplo, alquil fenol oxietilado (por ejemplo, Triton™ X-100) y poloxámeros (por ejemplo,

10 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 casos de ejemplo está presente en la composición a una concentración de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v). En diversos casos, el

15 tensioactivo tiene una concentración final en la composición líquida de aproximadamente 0.0006 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.0007 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.0008 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.0009 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.001 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.002 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.003 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.004 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v),

20 0.005 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.006 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.007 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.008 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.009 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.01 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.02 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.03 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.04 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.05 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v),

25 0.06 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.07 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.08 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.09 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.1 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.2 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.3 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), 0.4 % (p/v) a aproximadamente 0.5 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.4 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a

30 aproximadamente 0.3 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.2 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.1 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.09 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.08 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.07 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente

35 0.06 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.05 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.04 % (p/v), de aproximadamente

0.000 5% (p/v) a aproximadamente 0.03 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.02 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.01 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.009 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.008 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.007 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.006 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.005 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.004 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.003 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.002 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.001 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.0009 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.0008 % (p/v), de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.0007 % (p/v), o de aproximadamente 0.0005 % (p/v) a aproximadamente 0.0005 % (p/v). En casos de ejemplo, el tensioactivo está presente a una concentración de aproximadamente 0.001 % (p/v) a aproximadamente 0.050 % (p/v), de aproximadamente 0.005 % (w/v) a aproximadamente 0.025 % (w/v) o aproximadamente 0.01 % (w/v) $\pm$ 0.001 % (w/v). Por ejemplo, la formulación puede comprender de aproximadamente 0.005 % (p/v) a aproximadamente 0.05 % (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, o aproximadamente 0.005 % (p/v), 0.010 % (p/v) o 0.015 % (p/v) de tensioactivo.

pH, viscosidad y osmolalidad

En diversos aspectos, la composición líquida tiene un pH que es menor que aproximadamente 7.0, opcionalmente, menor que aproximadamente 6.5 o menor que aproximadamente 6.0. En aspectos de ejemplo, el pH es de aproximadamente 4.50 a aproximadamente 5.75, por ejemplo, de aproximadamente 4.55 a aproximadamente 5.75, de aproximadamente 4.60 a aproximadamente 5.75, de aproximadamente 4.65 a aproximadamente 5.75, de aproximadamente 4.70 a aproximadamente 5.75, de aproximadamente 4.75 a aproximadamente 5.75, de aproximadamente 4.80 a aproximadamente 5.75, de aproximadamente 4.85 a aproximadamente 5.75, de aproximadamente 4.90 a aproximadamente 5.75, de aproximadamente 4.95 a aproximadamente 5.75, de aproximadamente 5.00 a aproximadamente 5.75, de aproximadamente 5.05 a aproximadamente 5.75, de aproximadamente 5.10 a aproximadamente 5.75, de aproximadamente 5.15 a aproximadamente 5.75, de aproximadamente 5.20 a aproximadamente 5.75, de aproximadamente 5.25 a

aproximadamente 5.75, de aproximadamente 5.30 a aproximadamente 5.75, de
aproximadamente 5.35 a aproximadamente 5.75, de aproximadamente 5.40 a
aproximadamente 5.75, de aproximadamente 5.45 a aproximadamente 5.75, de
aproximadamente 5.50 a aproximadamente 5.75, de aproximadamente 5.55 a
5 aproximadamente 5.75, de aproximadamente 5.60 a aproximadamente 5.75, de
aproximadamente 5.65 a aproximadamente 5.75, de aproximadamente 5.70 a
aproximadamente 5.75, de aproximadamente 4.50 a aproximadamente 5.70, de
aproximadamente 4.50 a aproximadamente 5.65, de aproximadamente 4.50 a
aproximadamente 5.60, de aproximadamente 4.50 a aproximadamente 5.55, de
10 aproximadamente 4.50 a aproximadamente 5.50, de aproximadamente 4.50 a
aproximadamente 5.45, de aproximadamente 4.50 a aproximadamente 5.40, de
aproximadamente 4.50 a aproximadamente 5.35, de aproximadamente 4.50 a
aproximadamente 5.30, de aproximadamente 4.50 a aproximadamente 5.25, de
aproximadamente 4.50 a aproximadamente 5.20, de aproximadamente 4.50 a
15 aproximadamente 5.15, de aproximadamente 4.50 a aproximadamente 5.10, de
aproximadamente 4.50 a aproximadamente 5.05, de aproximadamente 4.50 a
aproximadamente 5.00, de aproximadamente 4.50 a aproximadamente 4.95, de
aproximadamente 4.50 a aproximadamente 4.90, de aproximadamente 4.50 a
aproximadamente 4.85, de aproximadamente 4.50 a aproximadamente 4.80, de
20 aproximadamente 4.50 a aproximadamente 4.75, de aproximadamente 4.50 a
aproximadamente 4.70, de aproximadamente 4.50 a aproximadamente 4.65, de
aproximadamente 4.50 a aproximadamente 4.60, o de aproximadamente 4.50 a
aproximadamente 4.55. En diversos casos, el pH es de aproximadamente 4.7. En diversos
aspectos, el pH es de aproximadamente 4.7 a aproximadamente 5.3, opcionalmente,
25 aproximadamente 5.0.

En aspectos de ejemplo, la composición líquida se caracteriza por una viscosidad
reducida, en relación con una composición líquida que no comprende glutamato de arginina o
prolina (por ejemplo, en comparación con una composición líquida que comprende 5 %-10 %
(p/v) de sacarosa). En determinados aspectos, la composición se caracteriza por una viscosidad
30 de aproximadamente 5 cP a aproximadamente 30 cP, por ejemplo, de aproximadamente 5 cP
a aproximadamente 25 cP, de aproximadamente 5 cP a aproximadamente 20 cP, de
aproximadamente 5 cP a aproximadamente 15 cP, de aproximadamente 5 cP a
aproximadamente 10 cP, de aproximadamente 10 cP a aproximadamente 25 cP, de
aproximadamente 15 cP a aproximadamente 20 cP, o aproximadamente 5 cP,
35 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, a una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 30 °C, cuando la concentración del anticuerpo es de 100 mg/ml a aproximadamente 180 mg/ml (por ejemplo, aproximadamente 120 mg/ml, aproximadamente 130 mg/ml, aproximadamente 140 mg/ml, aproximadamente 150 mg/ml, aproximadamente 165 mg/ml, aproximadamente 180 mg/ml). En aspectos de ejemplo, cuando la concentración del anticuerpo es de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 165 mg/ml, la composición tiene una viscosidad que es menor que de aproximadamente 10 cP a aproximadamente 25 °C o menor que aproximadamente 20 cP a 5 °C. En aspectos de ejemplo, cuando la concentración del anticuerpo es superior a aproximadamente 165 mg/ml, por ejemplo, aproximadamente 190 mg/ml, la composición tiene una viscosidad que es menor que de aproximadamente 30 cP a aproximadamente 5 °C o menor que aproximadamente 15 cP a 25 °C. A menos que se indique lo contrario, todas las viscosidades desveladas en el presente documento se refieren a una viscosidad medida usando un viscosímetro a 25 °C y a una velocidad de cizallamiento de aproximadamente 1000 s⁻¹.

En aspectos de ejemplo, la composición líquida está prevista para la administración a un sujeto por inyección o infusión y, por tanto, la composición es isotónica con el sitio de administración previsto. En consecuencia, en diversos casos de la presente divulgación, la composición líquida es una composición líquida isotónica. En casos de ejemplo, la osmolalidad de la composición está en un intervalo de aproximadamente 250 mOsm/kg a aproximadamente 350 mOsm/kg, de aproximadamente 270 a aproximadamente 350 mOsm/kg, o de aproximadamente 285 a aproximadamente 345 mOsm/kg, o de aproximadamente 300 a aproximadamente 315 mOsm/kg. En el presente documento, la unidad de osmolalidad "mOsm/kg" es sinónimo de "mOsmol/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 líquida tiene una osmolalidad en menos de aproximadamente 450 mOsm/kg (por ejemplo, menos de aproximadamente 400 mOsm/kg).

Estabilidad

Las composiciones líquidas que se desvelan en la presente demuestran una estabilidad alta, como se evidencia por el bajo % de especies de APM iniciales, según lo determinado por Cromatografía de Exclusión por Tamaños (SEC). Tal como se usa en el presente documento, "especies de APM iniciales" se refieren a las especies de APM formadas al combinar el anticuerpo con los componentes de la composición líquida y/o poco después de que los

componentes se combinen con el anticuerpo. Las especies de APM iniciales se refieren a las especies de APM inicialmente formadas y/o en donde el tiempo de almacenamiento es cero. En aspectos de ejemplo, menos del 5 % (por ejemplo, menos de o aproximadamente 4 %, menos de o aproximadamente 3 %, menos de o aproximadamente 2 %, menos de o aproximadamente 1 %) de especies de APM iniciales se detectan por SEC.

En diversos casos, las composiciones líquidas que se desvelan en la presente son estabilizadas en el almacenamiento (o estables en el almacenamiento) según lo demostrado por las cantidades reducidas de agregados y/o las tasas reducidas de formación de agregados tras el almacenamiento. Tal como se describe en el presente documento, la estabilidad de dichas composiciones líquidas se demuestra por las cantidades reducidas de EAPM y/o las tasas reducidas de formación de EAPM tras el almacenamiento durante periodos de tiempo variados y a temperaturas variadas. En general, las composiciones líquidas de mayor estabilidad se asocian con menores cantidades de EAPM, menores tasas de formación de EAPM y/o mayores picos principales de anticuerpos a temperaturas de almacenamiento más altas, en relación con temperaturas más bajas. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "especies de alto peso molecular" o "EAPM" se refiere a los agregados de orden superior del anticuerpo de las formulaciones, así como a los agregados de orden inferior del anticuerpo de las formulaciones. Los agregados de orden inferior incluyen, por ejemplo, especies de dímeros. Las cantidades de agregados y las tasas de formación pueden medirse o monitorizarse mediante técnicas, tales como, por ejemplo, SE-UHPLC. Los cromatogramas de SE-UHPLC del anticuerpo, en algunos casos, muestran picos alrededor de 2.2 a 2.8 minutos que representan la cantidad de EAPM de la composición líquida, y un pico alrededor de 3 minutos que refleja la cantidad de formas intactas y no agregadas del anticuerpo. En relación con el almacenamiento a 4 °C, el almacenamiento a 37 °C permite la aceleración de un ensayo de estabilidad, de manera que la estabilidad de una formulación particular puede determinarse en un periodo de tiempo más corto, en relación con el periodo de almacenamiento a 4 °C. Por ejemplo, el almacenamiento a 37 °C durante 1, 2 o 3 meses puede ser indicativo o predictivo del almacenamiento a 4 °C durante 36 meses.

En un tipo de realización, una composición líquida estable al almacenamiento como se describe en el presente documento mostrará una extensión y una tasa de formación de EAPM reducidas después de 3 meses de almacenamiento a 37 °C, en comparación con una formulación de control de concentración equivalente que consiste en acetato y sacarosa como excipientes.

En otro tipo de realización, una formulación líquida estable al almacenamiento como se describe en el presente documento y que incluye un glutamato de arginina o prolina mostrará un menor alcance de formación de EAPM tras 1 mes de almacenamiento a 37 °C, en

comparación con una formulación de control equivalente sin el glutamato de arginina o prolina. Por ejemplo, el alcance de la formación se puede reducir de manera que el % de cantidad de HMWS mediante SE-UPHLC sea inferior a al menos aproximadamente 0.1 %, o aproximadamente 0.2 %, o aproximadamente 0.3 %, o aproximadamente 0.4 %, o aproximadamente 0.5 %, o aproximadamente 0.6 %, o aproximadamente 0.7 %, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 2 %, o de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 1 %, en comparación con la formulación de control tras 1 mes de almacenamiento a 37 °C.

En otro tipo de realización, una formulación líquida estable al almacenamiento como se describe en el presente documento tendrá una cantidad baja de EAPM tras 1 mes de almacenamiento a 37 °C, mediante SE-UHPLC. Por ejemplo, la cantidad de EAPM puede ser de no más de 2 %, o menos de 2 %, o no más de 1.9 %, o menos de 1.9 %, o no más de 1.8 %, o menos de 1.8 %, o no más de 1.7 %, o menos de 1.7 %, o no más de 1.6 %, o menos de 1.6 %, o no más de 1.5 %, o menos de 1.5 %, o no más de 1.4 %, o menos de 1.4 %, o no más de 1.3 %, o menos de 1.3 %, o no más de 1.2 %, o menos de 1.2 %. En otros ejemplos, la cantidad de EAPM puede estar, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 2 %, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.9 %, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.8 %, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.7 %, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.6 %, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.5 %, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.4 %, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.3 %, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.2 %. En otro tipo de realización, la cantidad de EAPM tras 1 mes de almacenamiento a 37 °C, mediante SE-UHPLC, puede ser superior a 2 %, por ejemplo, superior a 2 % y hasta 3 %, mientras que la tasa reducida de agregación proporcionada por el inhibidor de agregación de aminoácidos permitirá una vida útil adecuada del producto, por ejemplo, hasta tres años, o hasta dos años.

En otro tipo de realización, una formulación líquida estable al almacenamiento como se describe en el presente documento tendrá una cantidad baja de EAPM tras 3 meses de almacenamiento a 37 °C, mediante SE-UHPLC. Por ejemplo, la cantidad de EAPM puede ser de no más de 2 %, o menos de 2 %, o no más de 1.9 %, o menos de 1.9 %, o no más de 1.8 %, o menos de 1.8 %, o no más de 1.7 %, o menos de 1.7 %, o no más de 1.6 %, o menos de 1.6 %, o no más de 1.5 %, o menos de 1.5 %, o no más de 1.4 %, o menos de 1.4 %, o no más de 1.3 %, o menos de 1.3 %, o no más de 1.2 %, o menos de 1.2 %. En otros ejemplos, la cantidad de EAPM puede estar, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 2 %, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.9 %, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.8 %, o de aproximadamente 0.01 % a

aproximadamente 1.7 %, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.6 %, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.5 %, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.4 %, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.3 %, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.2 %.

5 En otro tipo de realización, una formulación líquida estable al almacenamiento como se describe en el presente documento tendrá una cantidad baja de EAPM tras 36 meses de almacenamiento a 4 °C, mediante SE-UHPLC. Por ejemplo, la cantidad de EAPM puede ser de no más de 2 %, o menos de 2 %, o no más de 1.9 %, o menos de 1.9 %, o no más de 1.8 %, o menos de 1.8 %, o no más de 1.7 %, o menos de 1.7 %, o no más de 1.6 %, o menos de 1.6 %, 10 o no más de 1.5 %, o menos de 1.5 %, o no más de 1.4 %, o menos de 1.4 %, o no más de 1.3 %, o menos de 1.3 %, o no más de 1.2%, o menos de 1.2%. En otros ejemplos, la cantidad de EAPM puede estar, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 2 %, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.9 %, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.8 %, o de aproximadamente 0.01 % a 15 aproximadamente 1.7 %, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.6 %, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.5 %, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.4 %, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.3 %, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.2 %.

 En otro tipo de realización, una formulación líquida estable al almacenamiento como se describe en el presente documento tendrá una cantidad alta del pico principal del anticuerpo 20 tras 1 mes de almacenamiento a 37 °C, mediante SE-UHPLC. Por ejemplo, la cantidad del pico principal puede ser de al menos el 95%, o superior a 95 %, o de al menos el 96 %, o superior a 96 %, o de al menos el 97 %, o superior a 97 %, o de al menos el 97.5 %, o superior a 97.5 %, o de al menos el 98 %, o superior a 98 %, o de al menos el 98.1 %, o superior a 98.1 %, o de al 25 menos el 98.2 %, o superior a 98.2 %, o de al menos el 98.3 %, o superior a 98.3 %, o de al menos el 98.4%, o superior a 98.4 %, o de al menos el 98.5 %, o superior a 98.5 %, o de al menos el 98.6 %, o superior a 98.6 %. En otros ejemplos, la cantidad de pico principal puede estar, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 95 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 96 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 97 % a 30 aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 97.5 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 98 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 98.1 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 98.2 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 98.3 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 98.4 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 98.5 % a aproximadamente 99.9 %, o de 35 aproximadamente 98.6 % a aproximadamente 99.9 %.

En otro tipo de realización, una formulación líquida estable al almacenamiento como se describe en el presente documento tendrá una cantidad alta del pico principal del anticuerpo tras 3 meses de almacenamiento a 37 °C, mediante SE-UHPLC. Por ejemplo, la cantidad del pico principal puede ser de al menos el 95%, o superior a 95 %, o de al menos el 96 %, o superior a 96 %, o de al menos el 97 %, o superior a 97 %, o de al menos el 97.5 %, o superior a 97.5 %, o de al menos el 98 %, o superior a 98 %, o de al menos el 98.1 %, o superior a 98.1 %, o de al menos el 98.2 %, o superior a 98.2 %, o de al menos el 98.3 %, o superior a 98.3 %, o de al menos el 98.4%, o superior a 98.4 %, o de al menos el 98.5 %, o superior a 98.5 %, o de al menos el 98.6 %, o superior a 98.6 %. En otros ejemplos, la cantidad de pico principal puede estar, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 95 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 96 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 97 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 97.5 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 98 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 98.1 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 98.2 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 98.3 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 98.4 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 98.5 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 98.6 % a aproximadamente 99.9 %.

En otro tipo de realización, una formulación líquida estable al almacenamiento como se describe en el presente documento tendrá una cantidad alta del pico principal del anticuerpo tras 36 meses de almacenamiento a 4 °C, mediante SE-UHPLC. Por ejemplo, la cantidad del pico principal puede ser de al menos el 95%, o superior a 95 %, o de al menos el 96 %, o superior a 96 %, o de al menos el 97 %, o superior a 97 %, o de al menos el 97.5 %, o superior a 97.5 %, o de al menos el 98 %, o superior a 98 %, o de al menos el 98.1 %, o superior a 98.1 %, o de al menos el 98.2 %, o superior a 98.2 %, o de al menos el 98.3 %, o superior a 98.3 %, o de al menos el 98.4%, o superior a 98.4 %, o de al menos el 98.5 %, o superior a 98.5 %, o de al menos el 98.6 %, o superior a 98.6 %. En otros ejemplos, la cantidad de pico principal puede estar, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 95 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 96 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 97 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 97.5 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 98 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 98.1 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 98.2 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 98.3 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 98.4 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 98.5 % a aproximadamente 99.9 %, o de aproximadamente 98.6 % a aproximadamente 99.9 %.

En realizaciones adicionales, se contempla que la formulación líquida estable al almacenamiento tendrá tanto una cantidad baja de EAPM como una cantidad alta del pico

principal, de acuerdo con una memoria descriptiva descrita anteriormente, tras el almacenamiento.

En aspectos de ejemplo, las composiciones líquidas estables al almacenamiento comprenden no más de aproximadamente el 4 % de especies de alto peso molecular (EAPM) y/o comprenden más de aproximadamente el 96 % del pico principal del anticuerpo, según lo medido mediante SE-UHPLC, tras el almacenamiento. En aspectos de ejemplo, las composiciones líquidas estables al almacenamiento comprenden no más de aproximadamente el 3 % de especies de alto peso molecular (EAPM) y/o comprenden más de aproximadamente el 97 % del pico principal del anticuerpo, según lo medido mediante SE-UHPLC, tras el almacenamiento. En aspectos de ejemplo, las composiciones líquidas estables al almacenamiento comprenden menos de aproximadamente el 2 % de EAPM y/o más de aproximadamente el 98 % del pico principal del anticuerpo, según lo medido mediante SE-UHPLC, tras el almacenamiento. En aspectos de ejemplo, el almacenamiento se encuentra a una temperatura de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 8 °C (por ejemplo, aproximadamente 2 °C, aproximadamente 3 °C, aproximadamente 4 °C, aproximadamente 5 °C, aproximadamente 6 °C, aproximadamente 7 °C, aproximadamente 8 °C) durante al menos 12 meses, 24 meses o 36 meses (por ejemplo, al menos o aproximadamente 12 meses, al menos o aproximadamente 16 meses, al menos o aproximadamente 20 meses, al menos o aproximadamente 24 meses, al menos o aproximadamente 28 meses, al menos o aproximadamente 32 meses, al menos o aproximadamente 36 meses, opcionalmente, durante más tiempo). En aspectos de ejemplo, el almacenamiento se encuentra de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C (por ejemplo, de aproximadamente 21 °C a aproximadamente 30 °C, de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 30 °C, de aproximadamente 23 °C a aproximadamente 30 °C, de aproximadamente 24 °C a aproximadamente 30 °C, de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 30 °C, de aproximadamente 26 °C a aproximadamente 30 °C, de aproximadamente 27 °C a aproximadamente 30 °C, de aproximadamente 28 °C a aproximadamente 30 °C, de aproximadamente 28 °C a aproximadamente 30 °C, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 29 °C, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 28 °C, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 27 °C, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 26 °C, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 24 °C, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 23 °C, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 22 °C) durante aproximadamente 1 mes (por ejemplo, aproximadamente 26 días, aproximadamente 27 días, aproximadamente 28 días, aproximadamente 29 días, aproximadamente 30 días, aproximadamente 31 días, aproximadamente 32 días, aproximadamente 33 días, aproximadamente 34 días,

aproximadamente 35 días, aproximadamente 36 días). En aspectos de ejemplo, el almacenamiento comprende un primer almacenamiento seguido de un segundo almacenamiento y el primer almacenamiento se encuentra de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 8 °C durante al menos 12 meses, 24 meses o 36 meses y el segundo almacenamiento se encuentra de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C durante aproximadamente 1 mes. En casos de ejemplo, las composiciones líquidas estables al almacenamiento comprenden no más de 2 % de especies de alto peso molecular (EAPM), o menos de 2 % de EAPM, o no más de 1.9 % de EAPM, o menos de 1.9 % de EAPM, o no más de 1.8 % de EAPM, o menos de 1.8 % de EAPM, o no más de 1.7 % de EAPM, o menos de 1.7 % de EAPM, o no más de 1.6 % de EAPM, o menos de 1.6 % de EAPM, o no más de 1.5 % de EAPM, o menos de 1.5 % de EAPM, o no más de 1.4 % de EAPM, o menos de 1.4 % de EAPM, o no más de 1.3 % de EAPM, o menos de 1.3 % de EAPM, o no más de 1.2 % de EAPM, o menos de 1.2 % de EAPM. En otros ejemplos, la cantidad de EAPM puede estar, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 2 % de EAPM, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.9 % de EAPM, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.8 % de EAPM, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.7 % de EAPM, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.6 % de EAPM, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.5 % de EAPM, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.4 % de EAPM, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.3 % de EAPM, o de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 1.2 % de EAPM, opcionalmente, según lo medido mediante SE-UHPLC. En aspectos alternativos o adicionales, las composiciones líquidas estables al almacenamiento comprenden más de 98 % del pico principal del anticuerpo, o al menos el 95 % del pico principal del anticuerpo, o más del 95 % del pico principal del anticuerpo, o al menos el 96 % del pico principal del anticuerpo, o más de 96 % del pico principal del anticuerpo, o al menos el 97 % del pico principal del anticuerpo, o más de 97 % del pico principal del anticuerpo, o al menos el 97.5 % del pico principal del anticuerpo, o más de 97.5 % del pico principal del anticuerpo, o al menos el 98 % del pico principal del anticuerpo, o más de 98 % del pico principal del anticuerpo, o al menos el 98.1 % del pico principal del anticuerpo, o más de 98.1 % del pico principal del anticuerpo, o al menos el 98.2 % del pico principal del anticuerpo, o más de 98.2 % del pico principal del anticuerpo, o al menos el 98.3 % del pico principal del anticuerpo, o más de 98.3 % del pico principal del anticuerpo, o al menos el 98.4 % del pico principal del anticuerpo, o más de 98.4 % del pico principal del anticuerpo, o al menos el 98.5 % del pico principal del anticuerpo, o más de 98.5 % del pico principal del anticuerpo, o al menos el 98.6 % del pico principal del anticuerpo, o más de 98.6 % del pico principal del anticuerpo. En otros ejemplos, la cantidad de pico principal puede estar, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 95 % a aproximadamente 99.9 % de pico principal

del anticuerpo, o de aproximadamente 96 % a aproximadamente 99.9 % del pico principal del anticuerpo, o de aproximadamente 97 % a aproximadamente 99.9 % del pico principal del anticuerpo, o de aproximadamente 97.5 % a aproximadamente 99.9 % del pico principal del anticuerpo, o de aproximadamente 98 % a aproximadamente 99.9 % del pico principal del anticuerpo, o de aproximadamente 98.1 % a aproximadamente 99.9 % del pico principal del anticuerpo, o de aproximadamente 98.2 % a aproximadamente 99.9 % del pico principal del anticuerpo, o de aproximadamente 98.3 % a aproximadamente 99.9 % del pico principal del anticuerpo, o de aproximadamente 98.4 % a aproximadamente 99.9 % del pico principal del anticuerpo, o de aproximadamente 98.5 % a aproximadamente 99.9 % del pico principal del anticuerpo, o de aproximadamente 98.6 % a aproximadamente 99.9 % del pico principal del anticuerpo, opcionalmente, según lo medido mediante SE-UHPLC.

En aspectos de ejemplo, menos del 5 % (por ejemplo, menos de o aproximadamente 4 %, menos de o aproximadamente 3 %, menos de o aproximadamente 2 %, menos de o aproximadamente 1 %) del anticuerpo se degrada tras el almacenamiento de 2 °C a 8 °C durante al menos o aproximadamente 12 meses, según lo determinado por SEC. En diversos aspectos, menos del 5 % (por ejemplo, menos de o aproximadamente 4 %, menos de o aproximadamente 3 %, menos de o aproximadamente 2 %, menos de o aproximadamente 1 %) del anticuerpo se degrada tras el almacenamiento de 2 °C a 8 °C durante aproximadamente 20 meses a aproximadamente 26 meses, según lo determinado por SEC. En diversos casos, menos del 5 % (por ejemplo, menos de o aproximadamente 4 %, menos de o aproximadamente 3 %, menos de o aproximadamente 2 %, menos de o aproximadamente 1 %) del anticuerpo se degrada tras el almacenamiento de 2 °C a 8 °C durante aproximadamente 30 a aproximadamente 40 meses, según lo determinado por SEC. Opcionalmente, menos del 5 % (por ejemplo, menos de o aproximadamente 4 %, menos de o aproximadamente 3 %, menos de o aproximadamente 2 %, menos de o aproximadamente 1 %) del anticuerpo se degrada tras el almacenamiento de 2 °C a 8 °C durante aproximadamente 36-40 meses, según lo determinado por SEC. En diversos casos, menos de aproximadamente el 5 % del anticuerpo se degrada después del almacenamiento de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 8 °C durante al menos o aproximadamente 12 meses, según lo determinado por SEC. En diversos aspectos, menos de aproximadamente el 5 % del anticuerpo se degrada después del almacenamiento de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 8 °C durante aproximadamente 20 meses a aproximadamente 26 meses, según lo determinado por SEC. En casos de ejemplo, menos de aproximadamente el 5 % del anticuerpo se degrada después del almacenamiento de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 8 °C durante aproximadamente 30 a aproximadamente 40 meses, según lo determinado por Cromatografía de Exclusión por Tamaños (SEC). En casos de ejemplo, menos de aproximadamente el 5 % del anticuerpo se

degrada después del almacenamiento de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 8 °C durante aproximadamente 2 años a aproximadamente 3 años, según lo determinado por Cromatografía de Exclusión por Tamaños (SEC). También, por ejemplo, menos del 5 % del anticuerpo se degrada después de aproximadamente 24 meses a aproximadamente 36 meses de almacenamiento de 2 °C a 8 °C, según lo determinado por Cromatografía de Exclusión por Tamaños (SEC), opcionalmente, en donde menos del 2 % del anticuerpo se degrada después de 24 meses o 36 meses de almacenamiento 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 lo determinado por SEC. En diversos casos, menos del 5 % del anticuerpo se degrada después de aproximadamente 24 meses a aproximadamente 36 meses de almacenamiento de 2 °C a 8 °C seguido de al menos 2 semanas o al menos 1 mes o al menos aproximadamente 2 meses de almacenamiento a aproximadamente temperatura ambiente (por ejemplo, 25 °C), según lo determinado por SEC. Opcionalmente, menos de aproximadamente el 5 % del anticuerpo se degrada después del almacenamiento a una temperatura superior a aproximadamente 20 °C durante al menos o aproximadamente 2 semanas, según lo determinado por Cromatografía de Exclusión por Tamaños (SEC), 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 aspectos de ejemplo, se detecta menos del 5 % (por ejemplo, menos de o aproximadamente 4 %, menos de o aproximadamente 3 %, menos de o aproximadamente 2 %, menos de o aproximadamente 1 %) de especies de APM por SEC, tras el almacenamiento de 2 °C a 8 °C durante al menos o aproximadamente 12 meses. En diversos aspectos, se detecta menos del 5 % (por ejemplo, menos de o aproximadamente 4 %, menos de o aproximadamente 3 %, menos de o aproximadamente 2 %, menos de o aproximadamente 1 %) de especies de APM por SEC, después del almacenamiento de 2 °C a 8 °C durante aproximadamente 20 meses a aproximadamente 26 meses. En diversos casos, se detecta menos del 5 % (por ejemplo, menos de o aproximadamente 4 %, menos de o aproximadamente 3 %, menos de o aproximadamente 2 %, menos de o aproximadamente 1 %) de especies de APM por SEC después del almacenamiento de 2 °C a 8 °C durante aproximadamente 30 a aproximadamente 40 meses. Opcionalmente, se detecta menos del 5 % (por ejemplo, menos de o aproximadamente 4 %, menos de o aproximadamente 3 %, menos de o aproximadamente 2 %, menos de o aproximadamente 1 %) de especies de APM por SEC, después del almacenamiento de 2 °C a 8 °C durante aproximadamente 30 a aproximadamente 40 meses. Opcionalmente, se detecta menos del 5 % (por ejemplo, menos de o aproximadamente 4 %, menos de o aproximadamente 3 %, menos de o aproximadamente 2 %, menos de o aproximadamente 1 %) de especies de APM por SEC, después del almacenamiento de 2 °C a 8 °C durante aproximadamente 30 a aproximadamente 40 meses.

menos de o aproximadamente 1 %) de especies de APM por SEC, tras el almacenamiento de 2 °C a 8 °C durante aproximadamente 36-40 meses.

En aspectos de ejemplo, las composiciones líquidas que se desvelan en la presente demuestran estabilidad frente a una o más tensiones, incluyendo, por ejemplo, tensión causada por un envío, exposición a la luz, exposición al calor, exposición al aire, y/o un ciclo de congelación-descongelación (por ejemplo, la tensión causada por la descongelación de una composición líquida que se almacenó a una temperatura congelada). En diversos casos, la composición líquida es estable frente a una congelación-descongelación, como se evidencia por la cantidad baja de precipitados de los componentes de la composición líquida en la composición líquida después de una congelación-descongelación.

Artículos de fabricación, jeringas y viales

En el presente documento 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 líquida. En aspectos de ejemplo 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 contenida en viales o jeringas de vidrio para almacenamiento de 2 °C a 8 °C. En el presente documento 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 líquida. 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 anticuerpo a una concentración de aproximadamente 150 mg/ml.

En casos 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.

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

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 vial 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.

Métodos para preparar composiciones líquidas

La presente divulgación proporciona además métodos para preparar una composición líquida que comprende una concentración diana de un anticuerpo monoclonal. En realizaciones de ejemplo, la concentración diana es superior a aproximadamente 100 mg/ml. En diversos aspectos, la concentración diana es cualquiera de las descritas en el presente documento, incluyendo, aunque sin limitación, a las descritas en el presente documento de la sección *Concentración de anticuerpos*. En consecuencia, en diversos aspectos, la concentración diana es de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 290 mg/ml, de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 280 mg/ml, de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 270 mg/ml, de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 260 mg/ml, de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 240 mg/ml, de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 230 mg/ml, de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 220 mg/ml, de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 210 mg/ml, de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 190 mg/ml, de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 180 mg/ml, de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 170 mg/ml, de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 160 mg/ml, de

aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml, de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 140 mg/ml, de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 130 mg/ml, de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 120 mg/ml, de aproximadamente 120 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 130 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 140 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 150 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 160 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 170 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 180 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 190 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 210 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 220 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 230 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 240 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 250 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 260 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 270 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 280 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, o de aproximadamente 290 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml. En diversos casos, la concentración diana del anticuerpo es de aproximadamente 120 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, opcionalmente, de aproximadamente 120 mg/ml a aproximadamente 240 mg/ml, de aproximadamente 120 mg/ml a aproximadamente 230 mg/ml, de aproximadamente 120 mg/ml a aproximadamente 220 mg/ml, de aproximadamente 120 mg/ml a aproximadamente 210 mg/ml, de aproximadamente 120 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, de aproximadamente 120 mg/ml a aproximadamente 190 mg/ml, de aproximadamente 120 mg/ml a aproximadamente 180 mg/ml, de aproximadamente 120 mg/ml a aproximadamente 170 mg/ml, de aproximadamente 120 mg/ml a aproximadamente 160 mg/ml, de aproximadamente 120 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml, de aproximadamente 120 mg/ml a aproximadamente 140 mg/ml, de aproximadamente 120 mg/ml a aproximadamente 130 mg/ml, de aproximadamente 130 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, de aproximadamente 140 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, de aproximadamente 150 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, de aproximadamente 160 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 250 mg/ml, de aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 250 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, o de aproximadamente 240 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml. En diversos casos, la concentración diana del anticuerpo es de 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, la concentración diana de aproximadamente 130 mg/ml a aproximadamente 225 mg/ml, de aproximadamente 130 mg/ml a aproximadamente 220 mg/ml o de aproximadamente 130 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml. En diversos casos, la concentración diana de aproximadamente 135 mg/ml a aproximadamente 165 mg/ml, opcionalmente de aproximadamente 140 mg/ml a aproximadamente 160 mg/ml. En aspectos de ejemplo, la concentración diana es de aproximadamente 120 mg/ml de anticuerpo, aproximadamente 140 mg/ml, aproximadamente 150 mg/ml o aproximadamente 165 mg/ml.

En realizaciones de ejemplo, el método comprende formular el anticuerpo con un amortiguador de diafiltración (DF) que comprende (i) glutamato de arginina o (ii) prolina y un amortiguador. El glutamato de arginina en aspectos de ejemplo comprende L-arginina base y ácido L-glutámico. En diversos casos, el anticuerpo está presente en una primera composición líquida y se lleva a cabo un intercambio de amortiguador para introducir el anticuerpo en el amortiguador de DF. Tras el intercambio de amortiguador, se añade un tensioactivo. Opcionalmente, el método comprende ajustar el pH a un pH diana. En diversos aspectos, no es necesario ajustar el pH después del intercambio de amortiguador. En aspectos particulares, cuando el amortiguador de DF comprende glutamato de arginina, no es necesario ajustar el pH.

En diversos aspectos, el método comprende (a) combinar el anticuerpo monoclonal con un amortiguador de diafiltración (DF) que comprende (i) arginina base y (ii) glutamato, en donde la relación molar de arginina respecto al glutamato es de aproximadamente 0.7:1.0 a aproximadamente 1.1:1.0, y (b) añadir un tensioactivo. En diversos aspectos, la relación molar de arginina respecto al glutamato es de aproximadamente 0.8:1.0 a aproximadamente 1.1:1.0. En diversos aspectos, el amortiguador de DF comprende de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 300 mM de arginina base. Opcionalmente, el amortiguador de DF comprende de aproximadamente 85 mM a aproximadamente 190 mM de arginina o de aproximadamente 135 mM a aproximadamente 165 mM de arginina. En diversos casos, el amortiguador de DF comprende de aproximadamente 155 mM a aproximadamente 185 mM de glutamato. Opcionalmente, el amortiguador de DF comprende aproximadamente 150 mM de arginina y aproximadamente 170 mM de glutamato. Opcionalmente, el amortiguador de DF comprende aproximadamente 136 mM de arginina y aproximadamente 159 mM de glutamato. En diversos casos, el amortiguador de DF comprende de aproximadamente 85 mM a aproximadamente 190 mM de arginina y de aproximadamente 85 mM a aproximadamente 200 mM de glutamato. En diversos casos, el amortiguador de DF se elabora con de aproximadamente 80 mM a aproximadamente 240 mM de arginina base y de aproximadamente 80 mM a aproximadamente 240 mM de ácido glutámico. En diversos aspectos, el amortiguador de DF comprende de

aproximadamente 100 mM a aproximadamente 180 mM de arginina (por ejemplo, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 170 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 160 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 150 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 140 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 130 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 120 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 110 mM, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 160 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 170 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 170 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 160 mM, de aproximadamente 135 mM a aproximadamente 155 mM) y de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 240 mM de glutamato (por ejemplo, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 170 mM, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 160 mM, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 150 mM, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 140 mM, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 130 mM, de aproximadamente 110 mM a aproximadamente 120 mM, de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 160 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 170 mM a aproximadamente 180 mM, de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 170 mM, de aproximadamente 130 mM a aproximadamente 160 mM, de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 160 mM, de aproximadamente 145 mM a aproximadamente 155 mM de glutamato). En diversos aspectos, el amortiguador de DF se elabora con de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 170 mM de arginina base. En diversos casos, el amortiguador de DF comprende de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 150 mM de arginina base. En diversos casos, el amortiguador de DF comprende aproximadamente 136 mM de arginina base. En diversos casos, el amortiguador de DF se elabora con de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 200 mM de ácido glutámico. En diversos casos, el amortiguador de DF se elabora con de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 175 mM de ácido glutámico. En diversos casos, el amortiguador de DF se elabora con aproximadamente 159 mM de ácido glutámico. En diversos casos, el amortiguador de DF se elabora con aproximadamente 136 mM de arginina base y aproximadamente 159 mM de ácido glutámico. En diversos casos, el amortiguador de DF comprende de aproximadamente 85 mM a aproximadamente 125 mM de arginina y de

aproximadamente 85 mM a aproximadamente 225 mM de glutamato. En diversos casos, el amortiguador de DF comprende de aproximadamente 135 mM a aproximadamente 165 mM de arginina base y de aproximadamente 155 mM a aproximadamente 185 mM de glutamato o de aproximadamente 135 mM a aproximadamente 165 mM de arginina base y de aproximadamente 155 mM a aproximadamente 185 mM de glutamato. En diversos casos, el amortiguador de DF comprende de aproximadamente 135 mM a aproximadamente 145 mM de arginina y de aproximadamente 145 mM a aproximadamente 155 mM de glutamato. En diversos aspectos, el amortiguador de DF comprende aproximadamente 150 mM de arginina base y aproximadamente 170 mM de glutamato. En aspectos de ejemplo, el pH del amortiguador de DF es aproximadamente igual al pH final (por ejemplo, el pH diana) de la composición líquida preparada. Opcionalmente, el pH final de la composición líquida preparada es de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 6.5. En casos de ejemplo, la primera composición líquida comprende el anticuerpo monoclonal a una concentración superior a la concentración diana y el método comprende además diluir el anticuerpo monoclonal con amortiguador de DF para alcanzar la concentración diana, antes de añadir el tensioactivo. El tensioactivo puede ser cualquier tensioactivo conocido en la técnica o descrito en el presente documento. Preferentemente, el tensioactivo es polisorbato 80, y opcionalmente, el método comprende añadir una cantidad de PS80 para alcanzar una concentración final de aproximadamente 0.01 % (p/v).

En aspectos alternativos, el método comprende (a) combinar el anticuerpo monoclonal con un amortiguador de DF que comprende de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 300 mM de prolina y de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 50 mM de acetato, y (b) añadir un tensioactivo. En aspectos de ejemplo, el amortiguador de DF comprende prolina en un intervalo de aproximadamente 175 mM a aproximadamente 375 mM de prolina o de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 350 mM de prolina. Opcionalmente, el amortiguador de DF comprende prolina a una concentración de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 325 mM, de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 300 mM, de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 275 mM, de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 250 mM, de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 225 mM, de aproximadamente 225 mM a aproximadamente 350 mM, de aproximadamente 250 mM a aproximadamente 350 mM, de aproximadamente 275 mM a aproximadamente 350 mM, de aproximadamente 300 mM a aproximadamente 350 mM, o de aproximadamente 325 mM a aproximadamente 350 mM. En diversos casos, la concentración de prolina en el amortiguador de DF es de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 300 mM, de aproximadamente 225 mM a aproximadamente 275 mM, de aproximadamente 235 mM a aproximadamente 265 mM, o de aproximadamente 240 mM a aproximadamente 260 mM. En diversos casos, el

amortiguador de DF comprende de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 50 mM de acetato, por ejemplo, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 40 mM de acetato o de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 30 mM de acetato. En diversos aspectos, el amortiguador de DF comprende de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 40 mM, de

5 aproximadamente 10 mM a aproximadamente 30 mM de acetato, opcionalmente, de aproximadamente 15 mM a aproximadamente 30 mM de acetato, de aproximadamente 20 mM a aproximadamente 30 mM de acetato, o de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 25 mM de acetato. En aspectos de ejemplo, el acetato está presente en el amortiguador de DF a una concentración de aproximadamente 10 mM, aproximadamente 11 mM, aproximadamente

10 12 mM, aproximadamente 13 mM, aproximadamente 14 mM, aproximadamente 15 mM, aproximadamente 16 mM, aproximadamente 17 mM, aproximadamente 18 mM, aproximadamente 19 mM, aproximadamente 20 mM, aproximadamente 21 mM, aproximadamente 22 mM, aproximadamente 23 mM, aproximadamente 24 mM, aproximadamente 25 mM, aproximadamente 26 mM, aproximadamente 27 mM,

15 aproximadamente 28 mM, aproximadamente 29 mM o aproximadamente 30 mM.

En el presente documento se proporcionan adicionalmente las composiciones líquidas preparadas por los métodos que se desvelan en la presente.

Tratamiento

En el presente documento se proporcionan métodos para tratar una enfermedad. Los

20 métodos de tratamiento, en realizaciones de ejemplo, comprenden administrar a un sujeto con la enfermedad una composición líquida de la presente divulgación en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad. Según se utiliza aquí, el término "tratar" así como palabras relacionadas con este, no implican necesariamente el 100 % o el tratamiento completo. En cambio, existen grados variables de tratamiento que un experto en la materia reconoce que tienen un posible

25 efecto beneficioso o terapéutico. A este respecto, los métodos de tratamiento de una enfermedad de la presente divulgación pueden proporcionar cualquier cantidad o cualquier nivel de tratamiento. Adicionalmente, el tratamiento proporcionado por los métodos de la presente divulgación puede incluir el tratamiento de una o más afecciones o síntomas o signos de la enfermedad que se está tratando. Además, el tratamiento proporcionado por los métodos de la

30 presente divulgación puede comprender ralentizar la evolución de la enfermedad. Por ejemplo, cuando la enfermedad es cáncer, los métodos pueden tratar la enfermedad en virtud de aumentar la actividad de células T o la actividad de células NK o una respuesta inmunitaria contra el cáncer, reducir el crecimiento tumoral o del cáncer, reducir la metástasis de las células tumorales, aumentar la muerte celular del tumor o las células cancerosas y similares. En

35 diversos aspectos, los métodos tratan mediante el retraso de la aparición o recidiva de la enfermedad. En diversos aspectos, los métodos tratan mediante el aumento de la supervivencia

del sujeto. En casos de ejemplo, la aparición o recidiva se retrasa al menos 1 día, 2 días, 4 días, 6 días, 8 días, 10 días, 15 días, 30 días, dos meses, 3 meses, 4 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años o más. En consecuencia, la presente divulgación proporciona además métodos para retrasar la aparición o recidiva de la enfermedad o para aumentar la supervivencia del sujeto, que comprenden administrar al sujeto la composición líquida isotónica de la presente divulgación.

Enfermedad

En diversas realizaciones, la enfermedad es la enfermedad celíaca, que da lugar a síntomas debilitantes, incluyendo daños en la mucosa intestinal y complicaciones médicas potencialmente graves.

La enfermedad celíaca es una enfermedad autoinmunitaria sistémica desencadenada por el consumo de gluten en individuos genéticamente susceptibles (Green y Cellier, 2007). En la actualidad, ~ el 1 % de la población de los Estados Unidos (EE.UU.) y de la Unión Europea (UE) está afectada por la enfermedad celíaca, aunque únicamente se diagnostica al 10-20 % de los pacientes celíacos. La enfermedad celíaca fue la primera enfermedad autoinmunitaria con un antígeno identificado: el gluten, la principal proteína presente en algunos de los cereales más comunes (por ejemplo, trigo, cebada y centeno). Las dietas modernas están cada vez más enriquecidas con gluten y también se usa como aditivo en alimentos procesados, cosméticos y medicamentos orales. El gluten es el segundo ingrediente alimentario más común después del azúcar y, en algunos países, está presente hasta en el 80 % de los productos alimenticios. La omnipresencia del gluten hace muy difícil, si no imposible, evitarlo totalmente. Tan solo 50 mg/día (una dieta normal contiene más de 10 g/día) desencadena la activación de las células T en el intestino delgado y provoca daños en la mucosa intestinal (Catassi *et al.*, 2007). Por este motivo, más del 50 % de los pacientes celíacos que siguen una dieta sin gluten (DSG) siguen presentando una enfermedad activa y una activación inmunitaria intestinal y atrofia de la mucosa (Lee *et al.*, 2003; Cranney *et al.*, 2007; Hopper *et al.*, 2007; Midhagen *et al.*, 2003). Se considera que los pacientes que siguen presentando síntomas a pesar de intentar mantener una GSD tienen una enfermedad celíaca no reactiva (ECNR). La ECNR se ha definido como "síntomas, signos o anomalías de laboratorio persistentes típicos de la enfermedad celíaca, a pesar de evitar el gluten en la dieta durante 6-12 meses" (Rubio-Tapia *et al.*, 2013). Los grupos de apoyo a los pacientes y los expertos están de acuerdo en que se necesitan urgentemente opciones de tratamiento alternativas, independientes o combinadas con la DSG, para mejorar la calidad de vida de los pacientes celíacos.

Una complicación poco frecuente pero específica de la exposición persistente al gluten en la enfermedad celíaca es el desarrollo de la enfermedad celíaca refractaria (ECR), que afecta aproximadamente al 1 % de los pacientes celíacos (Lebwohl *et al.*, 2013). La ECR se caracteriza

por una atrofia severa de la mucosa intestinal y síntomas gastrointestinales en ausencia de consumo de gluten y en presencia de LIE aberrantes en el intestino delgado (Verbeek *et al.*, 2008, vanWanrooij *et al.*, 2014). Los pacientes con ECR pueden clasificarse además de acuerdo con la proporción y las características de LIE aberrantes. Los pacientes con una proporción baja

5 de LIE aberrantes, definida como menos del 20 % del total de LIE (menos de 20 LIE por cada 100 células epiteliales), según lo determinado por citometría de flujo, se denominan ECR de tipo I (ECR-I). Estos LIE aberrantes son generalmente policlonales, y los pacientes con ECR-I no tienen un mayor riesgo de desarrollar linfoma epitelial extra manifestado (es decir, linfoma de células T asociado a enteropatía [LTAE]) y tienen una supervivencia típica de 5 años

10 (vanWanrooij *et al.*, 2014). Para tratar la ECR-I, se pueden usar corticosteroides (locales o sistémicos), azatioprina, purinetol, agentes anti-TNF o cladribina (Brar *et al.*, 2007; Goerres *et al.*, 2003) con una mejora clínica e histológica. La FIG. 3 ilustra la fisiopatología de la enfermedad celíaca y de la enfermedad celíaca refractaria, según lo descrito por Schuppan *et al.* Cuando la proporción de LIE aberrantes alcanza o supera el 20 %, los pacientes son

15 diagnosticados de ECR de tipo II (ECR-II). En la ECR-II, los LIE son normalmente monoclonales y el riesgo de desarrollar LTAE se incrementa drásticamente a más del 50 % (Nijeboer *et al.*, 2015). Los LIE aberrantes proliferan en ausencia de gluten debido a la acumulación de mecanismos antiapoptóticos, de ahí el término "refractario" que indica que la enfermedad, un linfoma intraepitelial no Hodgkin de crecimiento lento, parece no ser dependiente del gluten

20 dado que no responde a la DSG más estricta.

Por tanto, en diversas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad celíaca no respondedora o una enfermedad celíaca refractaria. En otras realizaciones, la enfermedad es un linfoma de células T asociado a enteropatía, o una sensibilidad al gluten no celíaca. Cada una de las anteriores se describe en la Publicación de Patente Internacional N.º WO

25 2017/217985, cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento por referencia.

En diversas realizaciones, la enfermedad es un cáncer o tumor sólido. El cáncer tratable por los métodos desvelados en el presente documento pueden ser cualquier cáncer, por ejemplo, cualquier tumor o crecimiento maligno provocado por la división celular anormal y descontrolada que puede extenderse a otras partes del cuerpo a través del sistema linfático o

30 el torrente sanguíneo. En algunos aspectos, el cáncer es uno seleccionado del grupo que consiste en cáncer linfocítico agudo, leucemia mieloide aguda, rhabdomyosarcoma alveolar, cáncer de huesos, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer del ano, canal anal o anorrectal, cáncer de ojo, cáncer de las vías biliares intrahepáticas, cáncer de las articulaciones, cáncer de cuello, vesícula biliar o pleura, cáncer de nariz, cavidad nasal u oído medio, cáncer de la cavidad

35 oral, cáncer de la vulva, leucemia linfocítica crónica, cáncer mieloide crónico, cáncer de colon, cáncer esofágico, cáncer del cuello uterino, tumor carcinóide gastrointestinal, linfoma de

Hodgkin, cáncer de hipofaringe, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, mesotelioma maligna, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de nasofaringe, linfoma no hodgkiniano, cáncer de ovarios, cáncer pancreático, cáncer de mesenterio, epiplón y peritoneo, cáncer de faringe, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células renales (CCR)), cáncer de intestino delgado, cáncer de tejido blando, 5 cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de uréter y cáncer de vejiga urinaria. En aspectos particulares, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de cabeza y cuello, ovarios, cuello uterino, vejiga y esofágico, cáncer pancreático, gastrointestinal, cáncer gástrico, de mama, endometrial y colorrectal, carcinoma hepatocelular, glioblastoma, 10 cáncer de vejiga, pulmón, por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), carcinoma bronquioloalveolar. En realizaciones particulares, el tumor es cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer de mama triple negativo y cáncer gástrico. En aspectos de ejemplo, el sujeto tiene un tumor (por ejemplo, un tumor sólido, una neoplasia maligna hemática o una neoplasia maligna linfoide), y la composición farmacéutica 15 se administra al sujeto en una cantidad eficaz para tratar el tumor en el sujeto. En otros aspectos de ejemplo, el tumor es cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer de pulmón microcítico (CPM), cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer de mama, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer gástrico, linfoma o leucemia, y la composición farmacéutica se administra al sujeto en una cantidad eficaz 20 para tratar el tumor en el sujeto. En diversos casos, la enfermedad es una descrita en la Publicación de Patente Internacional N.º WO 2019/140196 o WO 2015/031667, cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento por referencia.

En casos de ejemplo, el método para tratar una enfermedad que se desvela en la presente abarca el tratamiento o la prevención de un evento relacionado con el esqueleto (EVE), 25 el tratamiento o la prevención de un tumor de células gigantes del hueso, el tratamiento o la prevención de la hipercalcemia de un tumor maligno, el tratamiento o la prevención de la osteoporosis, o el aumento de la masa ósea, en un sujeto. Opcionalmente, el tratamiento proporcionado por la presente divulgación abarca (a) el tratamiento o la prevención de un ERE en un sujeto con metástasis óseas de tumores sólidos, (b) el tratamiento o la prevención de un 30 ERE en un sujeto que es un adulto o un adolescente esqueléticamente maduro con un tumor óseo de células gigantes que es no extirpable o donde la resección quirúrgica es probable que resulte en una morbilidad severa, (c) el tratamiento de la hipercalcemia de tumor maligno refractaria a la terapia con bisfosfonato en un sujeto, (d) el tratamiento o prevención de un ERE en un sujeto con mieloma múltiple o con metástasis óseas de un tumor sólido, (e) el tratamiento 35 de la osteoporosis de mujeres posmenopáusicas con riesgo alto de fractura, (f) el tratamiento para aumentar la masa ósea en mujeres con riesgo alto de fractura que reciben terapia

adyuvante con inhibidores de la aromatasa para el cáncer de mama, (g) el tratamiento para aumentar la masa ósea en hombres con riesgo alto de fractura que reciben terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata no metastásico, (h) el tratamiento para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis con riesgo alto de fractura, (i) la terapia con calcio o
 5 vitamina D. En diversos casos, la enfermedad es una de las descritas en la Publicación de Patente Internacional N.º WO2018/200918, cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento por referencia.

Sujetos

En realizaciones de ejemplo de la presente divulgación, el sujeto es un mamífero,
 10 incluyendo, pero sin limitación, mamíferos del orden *Rodentia*, tales como ratones y hámsteres, y mamíferos del orden *Logomorpha*, tales como conejos, mamíferos del orden *Carnivora*, incluyendo felinos (gatos) y caninos (perros), mamíferos del orden *Artiodactyla*, incluyendo bovinos (vacas) y porcinos (cerdos) o del orden *Perssodactyla*, incluyendo equinos (caballos). En algunos aspectos, los mamíferos son del orden de los Primates, Ceboideos o Simiodes
 15 (monos) o del orden de los Antropoides (humanos y simios). En algunos aspectos, el mamífero es un ser humano. En diversos aspectos, el sujeto tiene una enfermedad neoplásica, por ejemplo, una cualquiera de las descritas en el presente documento. El término "paciente", "sujeto" o "mamífero" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a cualquier "paciente", "sujeto" o "mamífero", incluidos seres humanos, vacas, caballos, perros y gatos. En
 20 una realización de la invención, el mamífero es un ser humano. En diversos aspectos, el sujeto es un ser humano adulto. En diversos casos, el sujeto tiene una enfermedad descrita en el presente documento.

Realizaciones de ejemplo

Las realizaciones de ejemplo de la presente invención incluyen, pero sin limitación, las
 25 siguientes:

1. Una composición líquida que comprende (a) un anticuerpo monoclonal a una concentración superior a aproximadamente 100 mg/ml, (b) de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 400 mM de glutamato de arginina, y (c) un tensioactivo, en donde el pH de la composición líquida es de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.5.
- 30 2. Una composición líquida que comprende (a) un anticuerpo monoclonal a una concentración superior a aproximadamente 100 mg/ml, (b) de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 350 mM de prolina, (c) un amortiguador, y (d) un tensioactivo, en donde el pH de la composición líquida es de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.5.
3. La composición líquida de la realización 1 o 2, en donde la concentración del
 35 anticuerpo monoclonal es inferior a aproximadamente 300 mg/ml.

4. La composición líquida de la realización 3, en donde la concentración del anticuerpo monoclonal es inferior a aproximadamente 250 mg/ml.
5. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 1-4, que comprende de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml de anticuerpo monoclonal.
6. La composición líquida de la realización 5, en donde la concentración del anticuerpo monoclonal es de aproximadamente 120 mg/ml a aproximadamente 180 mg/ml.
7. La composición líquida de la realización 6, que comprende aproximadamente 120 mg/ml de anticuerpo monoclonal.
10. 8. La composición líquida de la realización 6, que comprende de aproximadamente 135 mg/ml a aproximadamente 165 mg/ml de anticuerpo monoclonal.
9. La composición líquida de la realización 8, que comprende de aproximadamente 140 mg/ml a aproximadamente 160 mg/ml de anticuerpo monoclonal.
15. 10. La composición líquida de la realización 9, que comprende aproximadamente 140 mg/ml de anticuerpo monoclonal.
11. La composición líquida de la realización 9, que comprende aproximadamente 150 mg/ml de anticuerpo monoclonal.
12. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo de IgG₁.
20. 13. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde el anticuerpo monoclonal se une a IL-15.
14. La composición líquida de la realización 13, que comprende una región determinante de complementariedad (CDR) 1 de cadena pesada (HC) de la SEQ ID NO: 1, una CDR2 de HC de la SEQ ID NO: 2, una CDR3 de HC de la SEQ ID NO: 3, una región determinante de complementariedad (CDR) 1 de cadena ligera (LC) de la SEQ ID NO: 4, una CDR2 de LC de la SEQ ID NO: 5, y una CDR3 de LC de la SEQ ID NO: 6.
25. 15. La composición líquida de la realización 13 o 14, que comprende una región variable de HC de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de LC de la SEQ ID NO: 8.
16. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 13 a 15, que comprende una HC de la SEQ ID NO: 9, y una LC de la SEQ ID NO: 10.
30. 17. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 1 a 12, en donde el anticuerpo monoclonal se une a PD-1.
18. La composición líquida de la realización 17, que comprende una CDR1 de HC de la SEQ ID NO: 11, una CDR2 de HC de la SEQ ID NO: 12, una CDR3 de HC de la SEQ ID NO: 13, una CDR1 de LC de la SEQ ID NO: 14, una CDR2 de LC de la SEQ ID NO: 15, y una CDR3 de LC de la SEQ ID NO: 16.
- 35.

19. La composición líquida de la realización 17 o 18, que comprende una región variable de HC de la SEQ ID NO: 17 y una región variable de LC de la SEQ ID NO: 18.
20. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 17 a 19, que comprende una HC de la SEQ ID NO: 19, y una LC de la SEQ ID NO: 20.
- 5 21. La composición líquida de la realización 20, en donde el anticuerpo monoclonal se une al receptor relacionado con TNFR inducido por glucocorticoides (RTIG).
22. La composición líquida de la realización 21, que comprende una CDR1 de HC de la SEQ ID NO: 21, una CDR2 de HC de la SEQ ID NO: 22, una CDR3 de HC de la SEQ ID NO: 23, una CDR1 de LC de la SEQ ID NO: 24, una CDR2 de LC de la SEQ ID NO: 25, y una
10 CDR3 de LC de la SEQ ID NO: 26.
23. La composición líquida de la realización 21 o 22, que comprende una región variable de HC de la SEQ ID NO: 27 y una región variable de LC de la SEQ ID NO: 28.
24. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 21 a 23, que comprende una HC de la SEQ ID NO: 29, y una LC de la SEQ ID NO: 30.
- 15 25. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 1-11, en donde el anticuerpo de IgG es un anticuerpo de IgG₂.
26. La composición líquida de la realización 25, en donde el anticuerpo monoclonal se une a RANK-L.
27. La composición líquida de la realización 26, que comprende una CDR1 de HC
20 de la SEQ ID NO: 31, una CDR2 de HC de la SEQ ID NO: 32, una CDR3 de HC de la SEQ ID NO: 33, una CDR1 de LC de la SEQ ID NO: 34, una CDR2 de LC de la SEQ ID NO: 35, y una CDR3 de LC de la SEQ ID NO: 36.
28. La composición líquida de la realización 26 o 27, que comprende una región variable de HC de la SEQ ID NO: 37 y una región variable de LC de la SEQ ID NO: 38.
- 25 29. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 26 a 28, que comprende una HC de la SEQ ID NO: 39, y una LC de la SEQ ID NO: 40.
30. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 1 y 3-29, que comprende de aproximadamente 225 mM a aproximadamente 350 mM de glutamato de arginina.
- 30 31. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 1 y 3-30, que comprende de aproximadamente 250 mM a aproximadamente 325 mM de glutamato de arginina.
32. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 1 y 3-31, que comprende de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 300 mM de glutamato de
35 arginina.

33. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 1 y 3-31, que comprende aproximadamente 200 mM de glutamato de arginina.
34. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 1 y 3-32, que comprende una relación molar de arginina respecto al glutamato de aproximadamente 0.7:1.0 a aproximadamente 1.1:1.0, opcionalmente, de aproximadamente 0.8:1.0 a aproximadamente 1.1: 1.0.
35. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 1 y 3-33, en donde la arginina y el glutamato son los únicos aminoácidos presentes en la composición líquida.
36. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde el tensioactivo es anfipático y/o no iónico.
37. La composición líquida de la realización 35, en donde el tensioactivo es un polisorbato.
38. La composición líquida de la realización 36, en donde el tensioactivo es polisorbato 20 (PS20) o polisorbato 80 (PS80) o una mezcla de los mismos.
39. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones anteriores, que comprende un tensioactivo a una concentración de aproximadamente 0.001 % (p/v) a aproximadamente 0.050 % (p/v).
40. La composición líquida de la realización 39, que comprende un tensioactivo a una concentración de aproximadamente 0.005 % (p/v) a aproximadamente 0.025 % (p/v).
41. La composición líquida de la realización 38, que comprende aproximadamente 0.01 % (p/v) $\pm$ 0.001 % (p/v) de tensioactivo.
42. La composición líquida de la realización 39, que comprende aproximadamente 0.01 % (p/v) de polisorbato 80 (PS80).
43. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde el tensioactivo no altera significativamente la viscosidad de la composición.
44. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones anteriores, que tiene un pH de aproximadamente 4.70 a aproximadamente 5.30.
45. La composición líquida de la realización 42, que tiene un pH de aproximadamente 5.0.
46. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 2-45, que comprende de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 300 mM de prolina.
47. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 2-46, que comprende de aproximadamente 225 mM a aproximadamente 275 mM de prolina.
48. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 2-47, que comprende de aproximadamente 235 mM a aproximadamente 265 mM de prolina.

49. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 2-48, que comprende de aproximadamente 240 mM a aproximadamente 260 mM de prolina.
50. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 2-49, en donde la prolina es L-prolina.
- 5 51. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 2-50, en donde la prolina es el único aminoácido presente en la composición.
52. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 2-51, en donde el amortiguador se selecciona del grupo que consiste en: succinato, glutamato, histidina y acetato.
- 10 53. La composición líquida de la realización 52, en donde el amortiguador es acetato.
54. La composición líquida de la realización 53, en donde el acetato se prepara con ácido acético glacial.
55. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 2-54, en donde el amortiguador se prepara con de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 50 mM de amortiguador, opcionalmente, ácido acético glacial.
- 15 56. La composición líquida de la realización 55, en donde el amortiguador se prepara con de aproximadamente 18 mM a aproximadamente 22 mM de amortiguador, opcionalmente, 20 mM de ácido acético glacial.
57. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 2-51, que comprende de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 38 mM de amortiguador, opcionalmente, aproximadamente 34 mM de acetato.
- 20 58. La composición líquida de una cualquiera de 52-57, en donde el pH del amortiguador se valora cuantitativamente con hidróxido de sodio.
59. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones anteriores, que comprende no más de 0.001 % (p/v) de un azúcar, alcohol de azúcar o citrato.
- 25 60. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones anteriores, que comprende no más de 0.001 % (p/v) de un disacárido.
61. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones anteriores, que comprende no más de 0.001 % (p/v) de trehalosa o sacarosa.
- 30 62. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 1, 3-45, y 59-61 que comprende menos de aproximadamente 0.001 % (p/v) de acetato.
63. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 1, 3-45 y 59-62, que comprende menos de aproximadamente 0.001 % (p/v) de un amortiguador.
64. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la viscosidad de la composición líquida es inferior a 50 cP a 25 °C, 1000 s⁻¹.
- 35

65. La composición líquida de la realización 65, en donde la viscosidad de la composición líquida es inferior a 30 cP a 25 °C, 1000 s⁻¹.
66. La composición líquida de la realización 66, en donde la viscosidad de la composición líquida es inferior a 20 cP a 25 °C, 1000 s⁻¹.
- 5 67. La composición líquida de la realización 67, en donde la viscosidad de la composición líquida es inferior a 10 cP a 25 °C, 1000 s⁻¹.
68. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la composición es isotónica.
69. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en
10 donde la composición tiene una osmolalidad en un intervalo de aproximadamente 200 mOsm/kg a aproximadamente 500 mOsm/kg, opcionalmente, de aproximadamente 225 mOsm/kg a aproximadamente 400 mOsm/kg, o.
70. La composición líquida de la realización 69, en donde la composición tiene una osmolalidad en un intervalo de aproximadamente 250 mOsm/kg a aproximadamente 350
15 mOsm/kg.
71. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde menos del 5 % del anticuerpo se degrada después de un almacenamiento de 2 °C a 8 °C durante al menos o aproximadamente 12 meses o aproximadamente 20 meses a aproximadamente 26 meses, según lo determinado por Cromatografía de Exclusión por
20 Tamaños (SEC).
72. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde menos del 5 % del anticuerpo se degrada después de un almacenamiento de 2 °C a 8 °C durante aproximadamente 30 a aproximadamente 40 meses, según lo determinado por SEC.
73. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en
25 donde menos del 5 % del anticuerpo se degrada después de un almacenamiento de 2 °C a 8 °C durante aproximadamente 36 40 meses, según lo determinado por SEC.
74. Un método para preparar una composición líquida que comprende una concentración diana de un anticuerpo monoclonal, en donde la concentración diana es superior a aproximadamente 100 mg/ml, comprendiendo dicho método (a) combinar el anticuerpo
30 monoclonal con un amortiguador de diafiltración (DF) que comprende (i) de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 300 mM de arginina base y (ii) una cantidad de glutamato para lograr una relación molar de arginina respecto al glutamato de aproximadamente 0.7:1.0 a aproximadamente 1.1:1.0, y (b) añadir un tensioactivo.
75. El método de la realización 74, en donde la relación molar es de
35 aproximadamente 0.8:1.0 a aproximadamente 1.1:1.0.

76. El método de la realización 74 o 75, en donde el amortiguador de DF comprende de aproximadamente 85 mM a aproximadamente 190 mM de L-arginina.
77. El método de una cualquiera de las realizaciones 74 a 76, en donde el amortiguador de DF comprende de aproximadamente 135 mM a aproximadamente 165 mM de arginina base.
78. El método de una cualquiera de las realizaciones 74 a 77, en donde el amortiguador de DF comprende de aproximadamente 155 mM a aproximadamente 185 mM de glutamato.
79. El método de la realización 78, en donde el amortiguador de DF comprende aproximadamente 150 mM de arginina base y aproximadamente 170 mM de glutamato.
80. El método de una cualquiera de las realizaciones 74-79, en donde el pH del amortiguador de DF es aproximadamente idéntico al pH final de la composición líquida preparada.
81. El método de una cualquiera de las realizaciones 74 a 80, en donde el pH final de la composición líquida preparada es de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.5, opcionalmente, de aproximadamente 4.7 a aproximadamente 5.3.
82. El método de una cualquiera de las realizaciones 74-81, en donde el tensioactivo es polisorbato 80.
83. El método de una cualquiera de las realizaciones 74 a 82, en donde la concentración final del tensioactivo es de aproximadamente 0.01 % (p/v).
84. Una composición líquida preparada por el método de una cualquiera de las realizaciones 74-83.
85. Una composición líquida que comprende, por ml de composición líquida, (a) de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 165 mg de anticuerpo monoclonal, (b) de aproximadamente 22 mg a aproximadamente 26 mg de L-arginina, (c) de aproximadamente 22 mg a aproximadamente 26 mg de ácido glutámico, y (d) aproximadamente 0.01 mg de PS80, en donde la composición líquida tiene un pH de aproximadamente 4.7 a aproximadamente 5.3.
86. La composición líquida de la realización 84, que comprende aproximadamente 24 mg de L-arginina.
87. La composición líquida de la realización 84 u 85, que comprende aproximadamente 23 mg de ácido glutámico.
88. Una composición líquida que comprende, por ml de composición líquida, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 165 mg de anticuerpo monoclonal en de aproximadamente 180 mM a aproximadamente 220 mM de prolina, de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 38 mM de acetato, y aproximadamente 0.01 % (p/v) de PS80, en donde la composición líquida tiene un pH de aproximadamente 4.7 a aproximadamente 5.3.

89. La composición líquida de la realización 87, que comprende aproximadamente 34 mM de acetato.

90. La composición líquida de la realización 87 u 88, que comprende aproximadamente 200 mM de prolina.

5 91. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 84-89, en donde el pH es de aproximadamente 5.0.

92. Una composición líquida que comprende (a) un anticuerpo anti-IL-15 a una concentración superior a aproximadamente 100 mg/ml, (b) de aproximadamente 70 mM a aproximadamente 210 mM de arginina base, (c) de aproximadamente 80 mM a
10 aproximadamente 240 de glutamato, y (d) un tensioactivo, en donde el pH de la composición líquida es de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.5.

93. La composición líquida de la realización 92, que comprende de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 170 mM de arginina base.

94. La composición líquida de la realización 93, que comprende de
15 aproximadamente 120 mM a aproximadamente 150 mM de arginina base.

95. La composición líquida de la realización 94, que comprende aproximadamente 136 mM de arginina base.

96. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 92-95, que comprende de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 200 mM de glutamato.

20 97. La composición líquida de la realización 96, que comprende de aproximadamente 140 mM a aproximadamente 175 mM de glutamato.

98. La composición líquida de la realización 97, que comprende aproximadamente 159 mM de glutamato.

25 99. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 92-98, en donde la arginina y el glutamato son los únicos aminoácidos presentes en la composición líquida.

100. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 92-99, que comprende menos de aproximadamente 0.001 % (p/v) de acetato.

101. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 92-100, que comprende menos de aproximadamente 0.001 % (p/v) de un amortiguador.

30 102. Una composición líquida que comprende (a) un anticuerpo anti-IL-15 a una concentración superior a aproximadamente 100 mg/ml, (b) de aproximadamente 115 mM a aproximadamente 345 mM de prolina, (c) un amortiguador, (d) un tensioactivo, en donde el pH de la composición líquida es de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.5.

35 103. La composición líquida de la realización 102, que comprende de aproximadamente 170 mM a aproximadamente 290 mM de prolina.

104. La composición líquida de la realización 103, que comprende de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 255 mM de prolina.

105. La composición líquida de la realización 104, que comprende aproximadamente 230 mM de prolina.

5 106. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 102-105, en donde la prolina es el único aminoácido presente en la composición.

107. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 102-106, que comprende de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 100 mM de amortiguador, opcionalmente, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 50 mM de amortiguador.

10 108. La composición líquida de la realización 107, que comprende de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 30 mM de amortiguador, opcionalmente, de aproximadamente 15 mM a aproximadamente 25 mM de amortiguador.

109. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 102-108, en donde el amortiguador se selecciona del grupo que consiste en: succinato, glutamato, histidina y acetato.

110. La composición líquida de la realización 109, en donde el amortiguador es acetato.

111. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 92-110, que comprende no más de 0.001 % (p/v) de un azúcar, alcohol de azúcar o citrato.

20 112. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 92-111, que comprende no más de 0.001 % (p/v) de un disacárido.

113. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 92-112, que comprende no más de 0.001 % (p/v) de trehalosa o sacarosa.

25 114. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 92-113, en donde la concentración del anticuerpo anti-IL-15 es inferior a aproximadamente 300 mg/ml.

115. La composición líquida de la realización 114, en donde la concentración del anticuerpo anti-IL-15 es inferior a aproximadamente 250 mg/ml.

30 116. La composición líquida de una cualquiera de las reivindicaciones 92-115, que comprende de aproximadamente 110 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml de anticuerpo anti-IL-15.

117. La composición líquida de la realización 116, que comprende de aproximadamente 135 mg/ml a aproximadamente 165 mg/ml de anticuerpo anti-IL-15.

118. La composición líquida de la realización 117, que comprende de aproximadamente 140 mg/ml a aproximadamente 160 mg/ml de anticuerpo anti-IL-15.

35 119. La composición líquida de la realización 118, que comprende aproximadamente 150 mg/ml de anticuerpo anti-IL-15.

120. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 92-116, que comprende de aproximadamente 145 mg/ml a aproximadamente 182 mg/ml de anticuerpo anti-IL-15.

5 121. La composición líquida de la realización 120, que comprende de aproximadamente 155 mg/ml a aproximadamente 175 mg/ml de anticuerpo anti-IL-15.

122. La composición líquida de la realización 121, que comprende aproximadamente 165 mg/ml de anticuerpo anti-IL-15.

123. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 92-122, en donde el anticuerpo anti-IL-15 es un anticuerpo de IgG₁.

10 124. La composición líquida de la realización 123, que comprende una región determinante de complementariedad (CDR) 1 de cadena pesada (HC) de la SEQ ID NO: 1, una CDR2 de HC de la SEQ ID NO: 2, una CDR3 de HC de la SEQ ID NO: 3, una región determinante de complementariedad (CDR) 1 de cadena ligera (LC) de la SEQ ID NO: 4, una CDR2 de LC de la SEQ ID NO: 5, y una CDR3 de LC de la SEQ ID NO: 6.

15 125. La composición líquida de la realización 123 o 124, que comprende una región variable de HC de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de LC de la SEQ ID NO: 8.

126. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 123 a 125, que comprende una HC de la SEQ ID NO: 9, y una LC de la SEQ ID NO: 10.

20 127. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 92-126, en donde el tensioactivo es anfipático y/o no iónico.

128. La composición líquida de la realización 127, en donde el tensioactivo es un polisorbato.

129. La composición líquida de la realización 128, en donde el tensioactivo es polisorbato 20 (PS20) o polisorbato 80 (PS80) o una mezcla de los mismos.

25 130. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 92-1129, que comprende un tensioactivo a una concentración de aproximadamente 0.001 % (p/v) a aproximadamente 0.050 % (p/v).

131. La composición líquida de la realización 130, que comprende un tensioactivo a una concentración de aproximadamente 0.005 % (p/v) a aproximadamente 0.025 % (p/v).

30 132. La composición líquida de la realización 131, que comprende aproximadamente 0.01 % (p/v) $\pm$ 0.001 % (p/v) de tensioactivo.

133. La composición líquida de la realización 132, que comprende aproximadamente 0.01 % (p/v) de polisorbato 80 (PS80).

35 134. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 92-133, en donde el tensioactivo no altera significativamente la viscosidad de la composición.

135. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 92-134, que tiene un pH de aproximadamente 4.6 a aproximadamente 5.4.
136. La composición líquida de la realización 135, que tiene un pH de aproximadamente 4.70 a aproximadamente 5.30.
- 5 137. La composición líquida de la realización 136, que tiene un pH de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.2.
138. La composición líquida de la realización 137, que tiene un pH de aproximadamente 4.9 a aproximadamente 5.1.
- 10 139. La composición líquida de la realización 138, que tiene un pH de aproximadamente 5.0.
140. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 92-139, en donde la viscosidad de la composición líquida es inferior a 50 cP a 25 °C, 1000 s⁻¹.
141. La composición líquida de la realización 140, en donde la viscosidad de la composición líquida es inferior a 30 cP a 25 °C, 1000 s⁻¹.
- 15 142. La composición líquida de la realización 141, en donde la viscosidad de la composición líquida es inferior a 20 cP a 25 °C, 1000 s⁻¹.
143. La composición líquida de la realización 142, en donde la viscosidad de la composición líquida es inferior a 10 cP a 25 °C, 1000 s⁻¹.
- 20 144. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 92-143, en donde la composición es isotónica.
145. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 92-143, en donde la composición tiene una osmolalidad en un intervalo de aproximadamente 200 mOsm/kg a aproximadamente 500 mOsm/kg, opcionalmente, de aproximadamente 225 mOsm/kg a aproximadamente 400 mOsm/kg, o.
- 25 146. La composición líquida de la realización 145, en donde la composición tiene una osmolalidad en un intervalo de aproximadamente 250 mOsm/kg a aproximadamente 350 mOsm/kg.
147. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 92-146, en donde menos del 5 % del anticuerpo se degrada después de un almacenamiento de 2 °C a 8 °C durante al menos o aproximadamente 12 meses o de aproximadamente 20 meses a aproximadamente 26 meses, según lo determinado por Cromatografía de Exclusión por Tamaños (SEC).
- 30 148. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 92-147, en donde menos del 5 % del anticuerpo se degrada después de un almacenamiento de 2 °C a 8 °C durante aproximadamente 30 a aproximadamente 40 meses, según lo determinado por SEC.
- 35

149. La composición líquida de una cualquiera de las realizaciones 92-148, en donde menos del 5 % del anticuerpo se degrada después del almacenamiento de 2 °C a 8 °C durante aproximadamente 36 40 meses, según lo determinado por SEC.

150. Una composición líquida que comprende, por ml de la composición líquida, (i) de aproximadamente 135 mg a aproximadamente 165 mg de un anticuerpo anti-IL-15 que comprende una región determinante de complementariedad (CDR) 1 de cadena pesada (HC) de la SEQ ID NO: 1, una CDR2 de HC de la SEQ ID NO: 2, una CDR3 de HC de la SEQ ID NO: 3, una región determinante de complementariedad (CDR) 1 de cadena ligera (LC) de la SEQ ID NO: 4, una CDR2 de LC de la SEQ ID NO: 5, y una CDR3 de LC de la SEQ ID NO: 6, (ii) de aproximadamente 21 mg a aproximadamente 26 mg de arginina base, (iii) de aproximadamente 21 mg a aproximadamente 26 mg de glutamato, y (iv) aproximadamente 0.01 % (p/v) de polisorbato 80 (PS80), en donde la composición líquida tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.5.

151. Una composición líquida que comprende, por ml de la composición líquida, (i) de aproximadamente 135 mg a aproximadamente 165 mg de un anticuerpo anti-IL-15 que comprende una región determinante de complementariedad (CDR) 1 de cadena pesada (HC) de la SEQ ID NO: 1, una CDR2 de HC de la SEQ ID NO: 2, una CDR3 de HC de la SEQ ID NO: 3, una región determinante de complementariedad (CDR) 1 de cadena ligera (LC) de la SEQ ID NO: 4, una CDR2 de LC de la SEQ ID NO: 5, y una CDR3 de LC de la SEQ ID NO: 6, (ii) de aproximadamente 23 mg a aproximadamente 30 mg de prolina, (iii) de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 2 mg de acetato, y (iv) aproximadamente 0.01 % (p/v) de polisorbato 80 (PS80), en donde la composición líquida tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.5.

152. Un método para preparar una composición líquida que comprende una concentración diana de un anticuerpo anti-IL-15, en donde la concentración diana es superior a aproximadamente 100 mg/ml, comprendiendo dicho método (a) combinar el anticuerpo con un amortiguador de diafiltración (DF) que comprende de aproximadamente 70 mM a aproximadamente 210 mM de arginina base y de aproximadamente 80 mM a aproximadamente 240 mM de glutamato, y (b) añadir un tensioactivo.

153. El método de la realización 152, en donde el amortiguador de DF comprende de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 170 mM de arginina base.

154. El método de la realización 153, en donde el amortiguador de DF comprende de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 150 mM de arginina base.

155. El método de la realización 154, en donde el amortiguador de DF comprende aproximadamente 136 mM de arginina base.

156. El método de una cualquiera de las realizaciones 152-154, en donde el amortiguador de DF comprende de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 200 mM de glutamato.

157. El método de la realización 156, en donde el amortiguador de DF comprende de
5 aproximadamente 140 mM a aproximadamente 175 mM de glutamato.

158. El método de la realización 157, en donde el amortiguador de DF comprende aproximadamente 159 mM de glutamato.

159. El método de una cualquiera de las realizaciones 152-158, en donde la arginina y el glutamato son los únicos aminoácidos presentes en el amortiguador de DF.

10 160. El método de una cualquiera de las realizaciones 152-159, en donde el pH del amortiguador de DF es aproximadamente idéntico al pH final de la composición líquida preparada.

161. El método de una cualquiera de las realizaciones 152 a 160, en donde el pH final de la composición líquida preparada es de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.5,
15 opcionalmente, de aproximadamente 4.7 a aproximadamente 5.3 o de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.2.

162. El método de una cualquiera de las realizaciones 152-161, en donde el tensioactivo es polisorbato 80.

163. El método de una cualquiera de las realizaciones 152 a 162, en donde la
20 concentración final del tensioactivo es de aproximadamente 0.01 % (p/v).

164. Una composición líquida preparada por el método de una cualquiera de las realizaciones 152-163.

165. Un artículo de fabricación que comprende la composición líquida de una cualquiera de las realizaciones anteriores, opcionalmente, que comprende de aproximadamente
25 1 ml a aproximadamente 5 ml de la composición líquida.

166. Una jeringa precargada que comprende la composición líquida de una cualquiera de las realizaciones anteriores, opcionalmente, que comprende de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 5 ml de la composición líquida.

167. Un vial que comprende la composición líquida de una cualquiera de las
30 realizaciones anteriores, opcionalmente, que comprende de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 5 ml de la composición líquida.

168. Un autoinyector que comprende la composición líquida de una cualquiera de las realizaciones anteriores.

169. Un método para tratar una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar
35 al sujeto una composición líquida de una cualquiera de las realizaciones anteriores en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad.

170. Uso de la composición líquida de una cualquiera de las realizaciones anteriores para tratar una enfermedad.

171. El método de la realización 169 o el uso de la realización 170, en donde la enfermedad es una enfermedad celíaca.

5 Los siguientes ejemplos se dan meramente para ilustrar la presente invención y de ningún modo para limitar su alcance.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

10 Este ejemplo demuestra un método de ejemplo de producción de una formulación de anticuerpos de concentración alta.

Se llevó a cabo una serie de estudios para desarrollar una formulación isotónica de viscosidad baja que contenía una concentración alta de anticuerpo 1, un anticuerpo monoclonal anti-IL-15. La formulación fue diseñada para demostrar una estabilidad adecuada, según lo caracterizado por una formación baja de especies de alto peso molecular (APM) iniciales, así como una formación baja de especies de APM durante el almacenamiento.

Parte A

En el primer estudio (Parte A), se prepararon ocho formulaciones mediante la diafiltración de una solución inicial que comprendía anticuerpo 1, acetato y sacarosa en contraste con un amortiguador de diafiltración (DF). Se llevaron a cabo un total de 10 cambios de amortiguador para conseguir el intercambio de amortiguador completo. Utilizando un sistema de ultrafiltración/diafiltración (UF/DF), la solución de anticuerpo 1 intercambiada por un amortiguador se concentró hasta alcanzar aproximadamente 200 mg/ml de anticuerpo 1. La solución de anticuerpo 1 se diluyó entonces para alcanzar la concentración diana de 165 mg/ml utilizando el mismo amortiguador de DF utilizado en la etapa de intercambio de amortiguador.

25 Luego se añadió polisorbato 80 (PS80) hasta una concentración final de 0.01 % (p/v). La Tabla 1 resume el amortiguador de DF utilizado para elaborar cada formulación y el pH final de cada formulación. Se midió la osmolalidad de cada formulación y se descubrió que estaba dentro de un intervalo de aproximadamente 284 mOsm/kg a aproximadamente 332 mOsm/kg.

TABLA 1

30	N.º de formulación	Componentes del amortiguador de DF	pH del amortiguador de DF	pH de la formulación final
	1	Acetato 20 mM Sacarosa al 7% (p/v)	4.8	5.2
35	2	Acetato 20 mM NAR 150 mM L-prolina 100 mM	5.0	5.2

5	3	Acetato 20 mM L-prolina 250 mM	4.9	5.2
	4	Acetato 20 mM HCl de L-arginina 150 mM	5.1	5.2
	5	Acetato 20 mM L-arginina base 150 mM Ácido L-glutámico 150 mM	5.2	5.2
10	6	Acetato 20 mM L-fenilalanina 40 mM Sacarosa al 7% (p/v)	4.9	4.7
15	7	Acetato 20 mM Sacarosa al 7% (p/v)	3.5	4.7
	8	Acetato 20 mM Sacarosa al 7% (p/v)	5.2	5.5

NAR, N-acetil arginina

Ensayo de estabilidad:

Una muestra de cada formulación se llenó en un recipiente, se selló y luego se almacenó durante 0, 4, 13 o 26 semanas a 2-8 °C o durante 1, 2, 4, 13 o 26 semanas a 30 °C. La formación inicial de especies de APM se midió y se indicó como $t = 0$. Las muestras se analizaron mediante cromatografía líquida de exclusión por tamaños-ultra alto rendimiento (SE-UHPLC). 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 en las Tablas 2 y 3. Se muestra un porcentaje de especies de APM para cada muestra. Cuanto menor sea el % de APM, mayor será la estabilidad para la formulación.

TABLA 2: Temperatura de almacenamiento = 2-8 °C

30	N.º de formulación	Tiempo de almacenamiento, t (semanas)	% de APM
	1	0	1.9
		4	2.4
		13	2.7
		26	2.9
35	2	0	2.0
		4	2.3

5		13	2.6
		26	2.9
	3	0	1.9
		4	2.3
		13	2.6
		26	2.8
10	4	0	1.6
		4	1.9
		13	2.3
		26	2.6
15	5	0	1.3
		4	1.6
		13	1.9
		26	2.1
20	6	0	1.7
		4	2.0
		13	2.3
		26	2.6
25	7	0	1.5
		4	1.8
		13	2.1
		26	2.4
30	8	0	2.4
		4	3.0
		13	3.5
		26	3.9

TABLA 3: Temperatura de almacenamiento = 30 °C

30	N.º de formulación	Tiempo de almacenamiento, <i>t</i> (semanas)	% de APM
	1	0	1.9
35		1	2.6
		2	3.2
		4	3.6
		13	5.0
		26	6.3

5	2	0	2.0
		1	2.6
		2	3.0
		4	3.3
		13	4.1
		26	4.8
10	3	0	1.9
		1	2.6
		2	3.0
		4	3.4
		13	4.5
		26	5.6
15	4	0	1.6
		1	2.1
		2	2.5
		4	2.9
		13	4.1
		26	5.1
20	5	0	1.3
		1	1.8
		2	2.1
		4	2.5
		13	3.7
		26	4.8
25	6	0	1.7
		1	2.2
		2	2.7
		4	3.2
		13	4.5
		26	5.7
30	7	0	1.5
		1	2.1
		2	2.4
		4	2.8
		13	4.1
35			

	26	5.6
8	0	2.4
	1	3.3
	2	3.8
	4	4.6
	13	6.2
	26	7.4

Viscosidad:

Se analizó la viscosidad de las muestras de cada formulación utilizando un viscosímetro a 5 °C, 15 °C, 20 °C, 25 °C y 30 °C. Los valores de viscosidad indicados son a una tasa de cizallamiento de 1000 s⁻¹. La Tabla 4 proporciona los resultados de este ensayo.

TABLA 4

N.º de formulación	Viscosidad (cP)				
	5 °C	15 °C	20 °C	25 °C	30 °C
1	25.0	16.3	15.4	12.6	9.5
2	17.1	13.1	11.7	9.5	8.1
3	18.9	14.3	11.6	10.3	8.8
4	24.4	15.3	13.5	10.9	8.8
5	16.8	12.8	10.7	10.0	9.4
6	23.4	14.7	13.8	12.2	7.8
7	20.2	16.2	13.8	10.9	9.2
8	30.1	23.6	18.6	15.9	13.9

Estabilidad de congelación-descongelación

Para analizar la estabilidad de las formulaciones después de un ciclo de congelación-descongelación, las formulaciones se llenaron en viales y se congelaron a -30 °C. A continuación, los viales se sometieron a 5 ciclos de congelación/descongelación (C/D), en donde la congelación se produjo a (-30) °C y la descongelación se produjo estáticamente a temperatura ambiente. Cada recipiente se inspeccionó visualmente para comprobar el color y la presencia de precipitados. Después de 5 ciclos de C/D, la mayoría de las formulaciones parecían claras y libres de partículas visibles, sin embargo, la formulación N.º 2 presentó numerosas partículas pequeñas, translúcidas y cristalinas y la formulación N.º 4 presentó un pequeño número de pequeñas partículas fibrosas.

Análisis de los resultados: Parte A

La formulación N.º 5, que comprende glutamato de arginina, demostró una estabilidad muy alta, ya que esta formulación tenía la menor cantidad de especies de APM iniciales tanto a

30 °C como a 2-8 °C, así como la menor cantidad de especies de APM formadas después de 26 semanas de almacenamiento a cada una de las temperaturas (Tablas 2 y 3). Como se muestra en la Tabla 4, la formulación 5 que comprende glutamato de arginina demostró estar entre las viscosidades más bajas a través de un intervalo de temperaturas (5 °C - 25 °C).

5 Al igual que la formulación N.º 5, la formulación N.º 2 que comprende NAR y prolina demostró una estabilidad muy alta tras un almacenamiento durante 26 semanas a 30 °C. Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, se observó que esta formulación tenía una gran cantidad de precipitados y enturbiamiento tras los ciclos de congelación-descongelación. Por tanto, esta formulación fue una de las que no se seleccionaron para los estudios posteriores.

10 La formulación 3 que comprende prolina (sin NAR) también presentó un bajo % de APM después de 26 semanas de almacenamiento. De manera adicional, la formulación 3 fue una de las formulaciones que demostraron viscosidades reducidas en un intervalo de temperaturas.

Parte B

En el segundo estudio (Parte B), se prepararon siete formulaciones del anticuerpo 1 como se ha descrito esencialmente. Este estudio analizó dos concentraciones diana del anticuerpo 1 (150 mg/ml y 165 mg/ml) y dos pH (4.7 y 5.2). El PS80 se añadió a una concentración final de 0.01 % para todas las formulaciones, excepto para la formulación 5b, que tenía una concentración final de PS80 de 0.005 % (p/v). La Tabla 5 resume el amortiguador de DF utilizado para elaborar cada formulación. Se midió la osmolalidad de cada formulación y se descubrió que estaba dentro de un intervalo de aproximadamente 280 mOsm/kg a aproximadamente 331 mOsm/kg.

TABLA 5

N.º de formulación	Componentes del amortiguador de DF	pH del amortiguador de DF	PS80 (% p/v)	Concentración de Ab1 final	pH
25 1b	Acetato 20 mM Sacarosa al 7% (p/v)	4.9	0.01	150	5.2
2b	Acetato 20 mM Sacarosa al 7% (p/v)	3.6	0.01	150	4.7
30 3b	L-arginina base 150 mM, ácido L-glutámico 166 mM	5.2	0.01	150	5.2
35 4b	L-arginina base 128 mM, ácido L-glutámico 169 mM	4.7	0.01	150	4.7

5b	L-arginina base 128 mM, ácido L-glutámico 169 mM	4.7	0.005	165	4.7
6b	Acetato 20 mM Prolina 250 mM	4.0	0.01	150	4.7
7b	Acetato 20 mM Prolina 250 mM	4.0	0.01	150	5.2

La estabilidad de cada formulación se analizó como se describe esencialmente en la Parte A, mientras que la viscosidad se analizó a una tasa de cizallamiento de 50800 s⁻¹ para imitar las tasas de cizallamiento asociadas con la extrusión manual de un PFS. En este estudio también se analizó la estabilidad tras un almacenamiento a 40 °C (Parte B). La viscosidad a 5 °C y 25 °C para dos concentraciones del anticuerpo 1 (150 mg/ml y 165 mg/ml) se analizó adicionalmente. Los resultados del ensayo de estabilidad se indican en las Tablas 6, 7 y 8, y los resultados de viscosidad se muestran en la Tabla 9.

TABLA 6: Temperatura de almacenamiento = 2-8 °C

N.º de formulación	0 semanas	4 semanas	13 semanas	26 semanas
1b	1.8	2.0	2.3	2.6
2b	1.4	1.5	1.8	2.0
3b	1.2	1.3	1.6	1.8
4b	1.0	1.2	1.3	1.5
5b	1.1	1.2	1.4	1.6
6b	1.3	1.4	1.7	1.8
7b	1.6	1.9	2.1	2.3

TABLA 7: Temperatura de almacenamiento = 30 °C

N.º de formulación	0 semanas	1 semana	2 semanas	4 semanas	13 semanas	26 semanas
1b	1.8	2.6	3.0	3.5	4.8	6.2
2b	1.4	1.9	2.2	2.6	3.9	5.4
3b	1.2	1.7	1.9	2.2	3.2	4.3
4b	1.0	1.4	1.6	1.9	2.9	4.1
5b	1.1	1.5	1.7	2.0	3.1	4.5
6b	1.3	1.8	2.0	2.4	3.3	4.4
7b	1.6	2.3	2.6	3.0	4.1	5.1

TABLA 8: Temperatura de almacenamiento = 40 °C

N.º de formulación	0 semanas	0.4 semanas	1 semana	2 semanas	4 semanas	13 semanas
1b	1.8	2.7	3.1	3.8	4.7	8.0
2b	1.4	2.0	2.4	3.0	3.9	8.1
3b	1.2	1.7	2.0	2.5	3.3	6.2
4b	1.0	1.4	1.8	2.3	3.2	7.2
5b	1.1	1.5	1.9	2.5	3.3	7.2
6b	1.3	1.9	2.2	2.7	3.4	6.3
7b	1.6	2.4	2.8	3.4	4.2	6.8

TABLA 9

	[Anticuerpo 1] = 150 mg/ml		[Anticuerpo 1] = 165 mg/ml	
	5 °C	25 °C	5 °C	25 °C
1b	16.3	7.82	24.9	10.8
2b	14.5	7.4	21.9	9.2
3b	14.1	6.9	20.6	9.1
4b	12.0	6.0	18.2	8.2
5b	12.8	6.5	17.6	7.9
6b	11.7	5.9	16.7	7.7
7b	13.0	6.5	18.5	8.5

Análisis de los resultados: Parte B

Como se muestra en las Tablas 6-8, las formulaciones 2b-5b que comprenden glutamato de arginina, así como la formulación 6b que comprende prolina, demostraron un menor % de especies de APM tras un almacenamiento durante 26 semanas a 2-8 °C o 30 °C o tras un almacenamiento durante 13 semanas a 40 °C, en comparación con las formulaciones 1b y 2b que comprenden acetato y sacarosa. Las formulaciones 3b y 4b, cada una comprendiendo glutamato de arginina y difiriendo solo por el pH, se comportaron particularmente bien entre todas las formulaciones analizadas. Como se muestra en la Tabla 9, cada una de las formulaciones 2b-5b que comprenden glutamato de arginina, así como las formulaciones 6b y 7b que comprenden prolina, demostraron viscosidades más bajas, en comparación con las formulaciones 1b y 2b. La formulación 6b demostró las viscosidades más bajas en ambas concentraciones de anticuerpos y en ambas temperaturas. Asimismo, resulta interesante observar que el rendimiento del glutamato de arginina no parece depender del acetato, lo que sugiere que el glutamato puede funcionar tanto como un contraión de la arginina como un agente amortiguador.

Conclusiones

En conjunto, estos datos sugieren que el anticuerpo 1 a una concentración superior a 100 mg/ml formulado con de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM de L-arginina base y de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM de L-ácido glutámico, PS80 (concentración final de 0.010 % (p/v)), pH 4.7 a 5.2, presenta una estabilidad alta, según lo demostrado por la formación baja de especies de APM iniciales y la formación baja de especies de APM durante el almacenamiento, así como una viscosidad reducida. Fue sorprendente que las cantidades de arginina y glutamato utilizadas en estos estudios condujeran a viscosidades tan bajas (<10 cP a 25 °C), dado que formulaciones similares descritas en estudios anteriores (por ejemplo, Borwankar *et al.*, Ind. Eng. Chem Res. 55: 11225-11234 (2016)) requerían cantidades muy altas de la sal (por ejemplo, 450 mM) para alcanzar viscosidades similares. Las formulaciones que comprenden cantidades similares de glutamato de arginina en estudios anteriores tenían viscosidades de aproximadamente 170 cP.

La estabilidad alta y la viscosidad baja del anticuerpo 1 a una concentración superior a 100 mg/ml formulado con de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 250 mM de prolina y de aproximadamente 20 mM de acetato también fue sorprendente, dado que estudios anteriores han demostrado que Pro, únicamente a concentraciones muy altas que son demasiado poco prácticas, logra un nivel aceptable de reducción de la viscosidad (Hung *et al.*, Pharm Res 35: 133 (2018)).

En vista de lo anterior, se seleccionaron las formulaciones que comprendían glutamato de arginina o prolina y acetato para realizar más ensayos y desarrollar una formulación que comprendiese 150 mg/ml de anticuerpo 1.

EJEMPLO 2

Este ejemplo demuestra que los anticuerpos distintos del anticuerpo 1 presentan una estabilidad alta y una viscosidad baja cuando se formulan con arginina base y ácido glutámico.

En este estudio, se formularon cinco anticuerpos diferentes a distintas concentraciones (100 mg/ml, 150 mg/ml y 200 mg/ml) con un amortiguador de DF de ensayo que comprendía L-arginina base y ácido L-glutámico o un amortiguador de DF de control que comprendía acetato y sacarosa. Las formulaciones se prepararon como se describe esencialmente en el Ejemplo 1. Se añadió PS80 después de la UF/DF para conseguir una concentración final de 0.01 % (p/v). El anticuerpo 1 es el mismo que el descrito en el Ejemplo 1. El anticuerpo 2 es un anticuerpo de IgG1 anti-PD-1, el anticuerpo 3 es un anticuerpo de IgG2 anti-RANKL, el anticuerpo 4 es un anticuerpo de IgG1 anti-GITR, y el anticuerpo 5 es un anticuerpo de IgG2 de referencia que se une a un antígeno diferente de cualquiera de los anticuerpos 1-4. Los componentes del amortiguador de DF de ensayo utilizado para cada uno de los cinco anticuerpos y los cinco amortiguadores de DF de control se resumen en la Tabla 10.

TABLA 10

	Componentes	pH del amortiguador de DF	pH final
5	Amortiguador de DF de ensayo (Anticuerpo 1-5)	L-arginina base ~150 mM, ácido L-glutámico ~170 mM	5.2
	Amortiguador de DF de control (Anticuerpo 1)	Acetato 20 mM, sacarosa al 8 % (p/v)	5.2
	Amortiguador de DF de control (Anticuerpo 2)	Acetato 20 mM, sacarosa al 8 % (p/v)	5.2
10	Amortiguador de DF de control (Anticuerpo 3)	Acetato 20 mM, sacarosa al 8 % (p/v)	5.2
	Amortiguador de DF de control (Anticuerpo 4)	Acetato 25 mM, sacarosa al 8 % (p/v)	5.2
15	Amortiguador de DF de control (Anticuerpo 5)	Acetato 20 mM, sacarosa al 8 % (p/v)	5.2

La estabilidad después de 0 semanas de almacenamiento, 2 semanas de almacenamiento a 30 °C, y después de 1 semana de almacenamiento a 40 °C se analizó mediante SE-UHPLC, y la viscosidad se midió como se describe esencialmente en el Ejemplo 1. Un resumen de los resultados del ensayo de estabilidad para cada anticuerpo expresado como % de APM se proporciona a continuación en la Tabla 11 y la Figura 1 y los resultados del ensayo de viscosidad se proporcionan en la Tabla 12.

TABLA 11

Formulación	Anticuerpo 1			Anticuerpo 2			Anticuerpo 3		
	t = 0	t = 2 s 30°C	t = 1 s 40°C	t = 0	t = 2 s 30°C	t = 1 s 40°C	t = 0	t = 2 s 30°C	t = 1 s 40°C
Control con 200 mg/ml	2.2	3.4	3.9	0.7	1.0	1.3	1.6	2.2	2.5
Ensayo con 200 mg/ml	1.6	2.4	2.9	0.4	0.7	0.9	0.8	1.1	1.4
Control con 150 mg/ml	1.9	2.8	3.3	0.5	0.7	0.9	1.4	1.9	2.3
Ensayo con 150 mg/ml	1.4	2.1	2.5	0.3	0.5	0.7	0.8	1.0	1.3
Control con 100 mg/ml	1.4	1.9	2.1	0.4	0.5	0.6	1.0	1.2	1.4

Ensayo con 100 mg/ml	1.2	1.5	1.8	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.9
----------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

TABLA 11 (continuación)

5		Anticuerpo 4			Anticuerpo 5		
		t = 0	t = 2 s 30°C	t = 1 s 40°C	t = 0	t = 2 s 30°C	t = 1 s 40°C
10	Control con 200 mg/ml	1.9	2.1	2.1	nd	nd	nd
	Ensayo con 200 mg/ml	1.8	1.9	1.9	nd	nd	nd
	Control con 150 mg/ml	1.8	1.9	1.8	1.3	1.6	3.1
	Ensayo con 150 mg/ml	1.7	1.9	1.9	1.0	1.4	3.6
15	Control con 100 mg/ml	1.7	1.6	1.4	1.1	1.3	2.1
	Ensayo con 100 mg/ml	1.7	1.8	1.8	0.9	1.2	2.7

TABLA 12

20	Anticuerpo	Amortiguador de DF	Concentración de proteínas diana	Concentración de proteínas medida a t = 0 (mg/ml)	Viscosidad cP (1000/s)	
					5 °C	25 °C
25	1	Control	200	178.7	31.7	14.0
	1	Ensayo	200	192.0	29.3	14.9
	2	Control	200	193.1	21.7	13.1
	2	Ensayo	200	183.2	15.9	9.3
30	3	Control	200	170.8	13.3	7.7
	3	Ensayo	200	171.1	11.0	6.2
	4	Control	200	187.2	69.1	16.7
	4	Ensayo	200	186.9	80.9	18.9
35		Control	150	157.8	166.3	38.6

	Ensayo	150	147.7	23.9	11.6
--	--------	-----	-------	------	------

Como se muestra en la Tabla 11, la formulación de los anticuerpos con glutamato de arginina condujo a una mejor estabilidad a una concentración de anticuerpos de 200 mg/ml, en comparación con el amortiguador de DF de control, y el efecto se observó en todas las moléculas y temperaturas de almacenamiento. El impacto de la formulación con glutamato de arginina disminuye el % de APM inicial en casi todos los 5 mAbs a 3 concentraciones en comparación con el amortiguador de DF de control.

Para tres de los anticuerpos (anticuerpos 1-3), las tendencias fueron bastante consistentes con respecto a la reducción del % de APM en Arg-Glu en comparación con el amortiguador de DF de control a concentraciones de anticuerpos de 150 mg/ml y 100 mg/ml. El anticuerpo 5 se desvió ligeramente de los anticuerpos 1-3 a concentraciones más altas, aunque todavía demostró un % de APM más bajo en Arg-Glu a 30 °C pero niveles más altos a 40 °C a 150 mg/ml y 100 mg/ml. Los beneficios del Arg-Glu en el anticuerpo 4 parecen ser dependientes de la concentración de proteínas y de la temperatura, con la inversión de las tendencias del % de APM observadas a 150 mg/ml y 100 mg/ml en comparación con 200 mg/ml.

Como se muestra en la Tabla 12, los resultados de viscosidad sugieren que la formulación de Arg-Glu reduce la viscosidad a la mayor concentración de proteínas para la mayoría de los mAbs en comparación con el amortiguador de DF de control. Los resultados del anticuerpo 1 indican que la viscosidad puede mantenerse o reducirse en la formulación de Arg-Glu a una concentración de proteínas ligeramente superior en comparación con la formulación del amortiguador de DF de control.

EJEMPLO 3

Este ejemplo describe formulaciones que comprenden una concentración alta de anticuerpo 1.

Se llevaron a cabo estudios adicionales para desarrollar una formulación isotónica de baja viscosidad que comprendía una concentración alta de anticuerpo 1. Al igual que en el Ejemplo 1, las formulaciones fueron diseñadas para demostrar una estabilidad adecuada, según lo caracterizado por una formación baja de especies de alto peso molecular (APM) iniciales, así como una formación baja de especies de APM durante el almacenamiento.

Se prepararon cuatro formulaciones (A-D) mediante diafiltración de una solución inicial que comprendía

Anticuerpo 1 (100 mg/ml), acetato y sacarosa en oposición a un amortiguador de diafiltración (DF) descrito en la Tabla 13. Se llevaron a cabo un total de 10 cambios de amortiguador (10 diavolumenes) para conseguir el intercambio de amortiguador completo. La solución de anticuerpo 1 intercambiada con amortiguador se concentró hasta una concentración > 150 mg/ml y se diluyó después para alcanzar la concentración diana de 150 mg/ml utilizando

el mismo amortiguador de DF utilizado en la diafiltración. Se añadió polisorbato 80 (PS80) hasta una concentración final de 0.01 % (p/v). El pH diana de cada formulación fue de 5.0.

TABLA 13

5	N.º de formulación	Amortiguador de DF	pH del amortiguador de DF	pH diana*
	A	Acetato 20 mM Sacarosa al 8 %	4.41	5.0
10	B	L-arginina base 136 mM Ácido glutámico 159 mM	4.94	5.0
	C	Acetato 20 mM Prolina 230 mM	4.44	5.0
15	D	Acetato 20 mM Prolina 110 mM Sacarosa al 4 %	4.41	5.0

* Los valores actuales de pH medidos variaron de 4.95 a 5.09.

Se evaluó la estabilidad, la viscosidad y otras características físicas de las formulaciones como se describe esencialmente en el Ejemplo 1. Se midió la osmolalidad de cada formulación y se descubrió que estaba dentro de un intervalo de aproximadamente 275 mOsm/kg a aproximadamente 330 mOsm/kg. La viscosidad se analizó a 5 °C y 25 °C a 150 mg/ml y 165 mg/ml. El objetivo de viscosidad de <10 cP a 25 °C fue cumplido por todas las formulaciones, excepto por la formulación A a 165 mg/ml. Un resumen de los resultados de viscosidad se proporciona en la Tabla 14.

TABLA 14

25	Formulación	Viscosidad a 5 °C (150 mg/ml)	Viscosidad a 5 °C (165 mg/ml)	Viscosidad a 25 °C (150 mg/ml)	Viscosidad a 25 °C (165 mg/ml)
	A	15.7 cP	22.3 cP	8.3 cP	11.4 cP
	B	12.6 cP	16.6 cP	6.9 cP	9.4 cP
30	C	12.1 cP	16.2 cP	6.4 cP	8.9 cP
	D	13.1 cP	17.8 cP	7.1 cP	9.4 cP

Como se muestra en la Tabla 14, las formulaciones B-D cumplieron el objetivo de viscosidad en ambas concentraciones (150 mg/ml y 165 mg/ml).

La estabilidad de las formulaciones se evaluó midiendo los niveles de EAPM mediante SE-UHPLC antes y después de 13 semanas de almacenamiento a -30 °C o antes y después de tres ciclos de congelación-descongelación (C/D) (temperatura de congelación: -30 °C;

temperatura de descongelación: temperatura ambiente) como se describe esencialmente en el Ejemplo 1. Todas las formulaciones demostraron estabilidad, según lo demostrado por el aumento de <0.5 % en EAPM después de un almacenamiento de 13 semanas o después de los ciclos de C/D. Las formulaciones A, B y D demostraron la mayor estabilidad, ya que solo se observó un aumento del 0.2 % en las EAPM tras el almacenamiento de 13 semanas o tras los ciclos de C/D. Como líquido, las formulaciones B y C demostraron el perfil de estabilidad más fuerte a través de muchos ensayos, incluyendo SEC, CEX, CE y HIAC. Los análisis de partículas subvisibles llevado a cabo por HIAC demostraron que las formulaciones B y C estaban esencialmente libres de partículas. La formulación B tenía solo 416 partículas (de tamaño ≥ 10 μm) en $t = 0$ y solo 64 partículas en $t = 13$ semanas. La formulación C tenía solo 208 partículas (de tamaño ≥ 10 μm) en $t = 0$ y solo 526 partículas en $t = 13$ semanas.

En conjunto, aunque todas las formulaciones demostraron una estabilidad alta, la formulación B cumplió todos los objetivos de diseño en cuanto a estabilidad y viscosidad. La formulación C también demostró ventajas sobre otras formulaciones, incluyendo estabilidad alta, viscosidad baja y recuentos bajos de partículas subvisibles.

EJEMPLO 4

Este ejemplo demuestra la idoneidad de las formulaciones que se desvelan en la presente para la estabilidad de almacenamiento a largo plazo.

Las muestras de las formulaciones de control y de ensayo que comprenden 100, 150 o 200 mg/ml de uno de los anticuerpos 1-5 descritos en el Ejemplo 2 se almacenaron durante 59 semanas a -30 °C o 5 °C. Como se describe en el Ejemplo 2, las formulaciones se prepararon como se describe esencialmente en el Ejemplo 1. Los componentes del amortiguador de DF de ensayo y los cinco amortiguadores de DF de control se resumen en la Tabla 10. Se añadió PS80 después de la UF/DF para conseguir una concentración final de 0.01 % (p/v). La estabilidad de almacenamiento de cada formulación se analizó como se describe esencialmente en el Ejemplo 1. En la Tabla 15 se proporciona un resumen de los resultados para cada anticuerpo expresado como % de APM.

TABLA 15

Anticuerpo	Anticuerpo Concentración	Ensayo vs. control	t = 0	t = 59 semanas a -30 °C	t = 59 semanas a 5°C
1	200	Control	2.2	2.2	3.4
1	200	Ensayo	1.6	1.7	2.7
1	150	Control	1.9	1.9	2.9
1	150	Ensayo	1.4	1.4	2.4
1	100	Control	1.4	1.5	2.1

5	1	100	Ensayo	1.2	1.1	1.9
	2	200	Control	0.7	0.9	1.0
	2	200	Ensayo	0.4	0.5	0.7
	2	150	Control	0.5	0.6	0.7
	2	150	Ensayo	0.3	0.4	0.6
	2	100	Control	0.4	0.4	0.5
	2	100	Ensayo	0.3	0.3	0.4
	3	200	Control	1.6	1.6	2.1
10	3	200	Ensayo	0.8	1.0	1.1
	3	150	Control	1.4	1.5	1.9
	3	150	Ensayo	0.8	0.9	1.0
	3	100	Control	1.0	1.1	1.2
	3	100	Ensayo	0.6	0.7	0.7
15	4	200	Control	1.9	2.0	2.1
	4	200	Ensayo	1.8	1.9	1.9
	4	150	Control	1.8	1.9	1.9
	4	150	Ensayo	1.7	1.7	2.0
	4	100	Control	1.7	1.7	1.6
20	4	100	Ensayo	1.7	1.7	1.9
	5	150	Control	1.3	1.3	1.6
	5	150	Ensayo	1.0	1.0	1.3
	5	100	Control	1.1	1.1	1.3
	5	100	Ensayo	0.9	0.9	1.2

Estos resultados muestran que las formulaciones de ensayo que comprenden L-arginina base y ácido L-glutámico tienen menor APM inicial por SEC en $t = 0$ y mantienen una menor cantidad de APM incluso después de 59 semanas a ambas temperaturas de almacenamiento ($-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $5\text{ }^{\circ}\text{C}$), en relación con las formulaciones de control que carecen de L-arginina base y ácido L-glutámico. Estos datos respaldan la viabilidad de una larga vida útil de las formulaciones de anticuerpos, por ejemplo, 2+ años a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ o 2+ años de $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Todas las referencias, incluyendo las publicaciones, solicitudes de patente y patentes, citadas en el presente documento se incorporan por la presente como referencia en el mismo grado que si cada referencia se indicase individual y específicamente que se incorpora por referencia y se expusieran en su totalidad en el presente documento.

El uso de los términos "un", "una" y "el" y referentes similares utilizados en el contexto de la descripción de la descripción (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se deben interpretar como abarcativos tanto del singular como del plural, salvo

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 que incluyen el componente o componentes indicados, pero sin excluir otros elementos (es decir, que significan "que incluye, pero sin limitación") a menos que se indique de otro modo.

La recitación de intervalos de valores en el presente documento simplemente pretende servir como método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo y cada valor extremo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado y valor extremo se incorpora a la memoria descriptiva como si se recitara individualmente en el presente documento.

Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que de lo contrario 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 descripción y no presenta una limitación al alcance de la descripción reivindicada a menos que se reivindique lo contrario. No se debe interpretar ninguna expresión en la memoria descriptiva como una indicación de que algún elemento no reivindicado es esencial para la puesta en práctica de la divulgación.

En el presente documento se describen realizaciones preferidas del presente documento, incluyendo la mejor forma conocida por los inventores para llevar a cabo la divulgación. Las variaciones de las realizaciones preferidas pueden resultar evidentes para los expertos en la materia tras la lectura de la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos empleen tales variaciones según sea apropiado, y los inventores pretenden que la divulgación se ponga en práctica de una forma diferente a la que se describe específicamente en el presente documento. En consecuencia, la divulgación incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia objeto recitada en las reivindicaciones adjuntas a la presente según permita la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las variaciones posibles de los mismos se encuentra incluida en la divulgación, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, o que de lo contrario el contexto lo contradiga claramente.