

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

(a) un anticuerpo humanizado que se une específicamente al componente del complemento C1s, en donde el anticuerpo comprende una región determinante de la complementariedad (CDR) 1 de cadena ligera (LC) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, una CDR2 LC que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2, una CDR3 LC que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 y una CDR1 de cadena pesada (HC) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, una CDR2 HC que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, y una CDR3 HC que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6; y

(b) de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 200 mM de arginina o una sal de la misma.

2. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición comprende de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM o de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 150 mM de arginina o una sal de la misma.

3. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la sal de arginina es clorhidrato de arginina, citrato de arginina, oxalato de arginina, fosfato de arginina, succinato de arginina o tartrato de arginina.

4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la sal de arginina es clorhidrato de arginina, opcionalmente en donde la composición comprende aproximadamente 150 mM de clorhidrato de arginina.

5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la composición comprende un tampón a una concentración de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 50 mM, de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 25 mM o de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 20 mM.

6. La composición de la reivindicación 5, en donde el tampón es histidina, acetato, citrato, oxalato, fosfato, succinato o tartrato.

7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la composición comprende aproximadamente 10 mM de histidina.

8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la composición comprende además un estabilizante a una concentración de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 8 % (p/v) o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 % (p/v).

9. La composición de la reivindicación 8, en donde el estabilizante es sacarosa, sorbitol o trehalosa.

10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el estabilizante es sacarosa, opcionalmente en donde la composición comprende aproximadamente el 3 % (p/v) de sacarosa.

11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la composición comprende además un quelante, opcionalmente en donde el quelante está a una concentración de aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 50 μ M o de aproximadamente 5 μ M a aproximadamente 25 μ M o de aproximadamente 10 μ M a aproximadamente 25 μ M.

12. La composición de la reivindicación 11, en donde el quelante es pentaacetato de dietilentriamina (DTPA), ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o metionina.

13. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la composición comprende aproximadamente 10 μ M de pentaacetato de dietilentriamina (DTPA).

14. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la composición comprende además un tensioactivo a una concentración de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 0.1 % (p/v) o de aproximadamente el 0.03 % a aproximadamente el 0.06 % (p/v).

15. La composición de la reivindicación 14, en donde el tensioactivo es polisorbato 80 (PS80) o poloxámero 188 (P188).

16. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el tensioactivo es PS80, opcionalmente en donde la composición comprende aproximadamente el 0.06 % (p/v) de polisorbato 80.

17. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 7.5, de aproximadamente 6 a aproximadamente 7, de aproximadamente 6.5 a aproximadamente 7.5 o de aproximadamente 6.5 a aproximadamente 7.1.

18. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 6.8.

19. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde la composición comprende de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml o de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml del anticuerpo anti-C1s.

20. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde la composición comprende aproximadamente 150 mg/ml del anticuerpo anti-C1s.

21. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde la composición comprende:

(a) de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml del anticuerpo;

(b) de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 200 mM de HCl de arginina;

(c) de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 50 mM de histidina;

(d) de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 8 % (p/v) de sacarosa;

(e) de aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 50 μ M de pentaacetato de dietilentriamina (DTPA); y

(f) de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 0.1 % (p/v) de polisorbato 80 (PS80), y

en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 7.5.

22. La composición de la reivindicación 21, en donde la composición comprende:

(a) aproximadamente 150 mg/ml del anticuerpo;

- (b) aproximadamente 150 mM de HCl de L-arginina;
 - (c) aproximadamente 10 mM de histidina;
 - (d) aproximadamente el 3 % (p/v) de sacarosa;
 - (e) aproximadamente 10 μ M de DTPA; y
 - (f) aproximadamente el 0.06% (p/v) de PS80, y
- en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 6.5 a aproximadamente 7.1, o de aproximadamente 6.8.
23. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8.
24. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde el anticuerpo es un fragmento Fab, un fragmento F(ab')₂, un scFv o un Fv.
25. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde el anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada del isotipo IgG4.
26. La composición de la reivindicación 25, en donde la región constante de IgG4 comprende sustituciones de una prolina, un ácido glutámico, una leucina y una serina en los restos de aminoácidos 108, 115, 308 y 314, respectivamente, con respecto a la secuencia de la región constante de IgG4 de la SEQ ID NO: 11.
27. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 y 25-26, en donde el anticuerpo comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 y una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10.
28. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde el anticuerpo tiene una tasa de isomerización inferior en D32 de la CDR1 de cadena ligera, en comparación con el anticuerpo en una formulación correspondiente sin arginina o una sal de la misma, opcionalmente en donde la isomerización de D32 se determina mediante análisis de mapas de péptidos totales.

29. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde el anticuerpo

(i) tiene una tasa de isomerización que es al menos aproximadamente un 2-3 % inferior por semana a 40 °C, al menos aproximadamente un 1-3 % inferior por mes a 25 °C o al menos aproximadamente un 0.4-0.6 % inferior por mes a 5 °C, en comparación con el anticuerpo en una formulación correspondiente sin arginina o una sal de la misma; o

(ii) tiene una tasa de isomerización después de 12 semanas de almacenamiento a 25 °C que es aproximadamente un 10 % inferior en comparación con el anticuerpo en una formulación correspondiente sin arginina o una sal de la misma.

30. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde el anticuerpo tiene una tasa de isomerización de menos del 7.5 % después de 12 semanas de almacenamiento a 5 °C, menos del 20 % después de 12 semanas de almacenamiento a 25 °C o menos del 35 % después de 12 semanas de almacenamiento a 40 °C.

31. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en donde la composición está en forma líquida, liofilizada o liofilizada reconstituida.

32. La composición de la reivindicación 31, en donde la composición está en forma líquida.

33. Un recipiente que contiene la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32.

34. El recipiente de la reivindicación 33, en donde el recipiente es un vial o una jeringa.

35. El recipiente de la reivindicación 34, en donde la jeringa es una jeringa precargada.

36. Un kit o un artículo de fabricación, que comprende el recipiente de una cualquiera de las reivindicaciones 33-35.

37. Una forma farmacéutica unitaria adecuada para la administración parenteral a un ser humano, que comprende en un recipiente una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-32.

38. Un método que comprende administrar a un ser humano la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-32.

39. Un método de reducción del nivel de un producto de escisión de componentes del complemento en un ser humano, comprendiendo el método administrar al ser humano la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-32.

40. Un método de inhibición de la escisión mediada por C1s de un componente del complemento en un ser humano, comprendiendo el método administrar al ser humano la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32.

41. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 38-40, en donde el ser humano tiene la enfermedad por crioaglutininas (ECA), púrpura inmunotrombocitopénica (PIT), polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) o rechazo mediado por anticuerpos (RMA).

42. Un método de tratamiento de una enfermedad mediada por el complemento en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar al ser humano la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32.

43. El método de la reivindicación 42, en donde la enfermedad mediada por el complemento es la enfermedad por crioaglutininas (ECA), púrpura inmunotrombocitopénica (PIT), polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) o rechazo mediado por anticuerpos (RMA).

44. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 38-43, en donde la administración es intravenosa o subcutánea.

45. Un dispositivo de suministro de fármacos que comprende un recipiente primario que contiene una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en donde el dispositivo de suministro de fármacos es un autoinyector activado por manguito con inserción de aguja manual.