

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica líquida estable que comprende:

(a) un anticuerpo biespecífico a una concentración de $2 \text{ mg/mL} \pm 0,2 \text{ mg/mL}$ o $20 \text{ mg/mL} \pm 2 \text{ mg/mL}$, en donde el anticuerpo biespecífico comprende un primer dominio de unión al antígeno que se une específicamente a CD20 humano y un segundo dominio de unión al antígeno que se une específicamente a CD3 humano, en donde el primer dominio de unión al antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada (CDR) (A1-HCDR1, A1-HCDR2 y A1-HCDR3) contenidas en una región variable de la cadena pesada (HCVR) y tres CDR de la cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en una región variable de la cadena ligera (LCVR), y el segundo dominio de unión al antígeno comprende tres CDR de la cadena pesada (A2-HCDR1, A2-HCDR2 y A2-HCDR3) contenidas en una región variable de la cadena pesada (HCVR) y tres CDR de la cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en una región variable de la cadena ligera (LCVR), en donde A1-HCDR1, A1-HCDR2 y A1-HCDR3 comprenden las secuencias de aminoácidos, respectivamente, de las SEQ ID NO: 7, 8 y 9, A2-HCDR1, A2-HCDR2 y A2-HCDR3 comprenden las secuencias de aminoácidos, respectivamente, de las SEQ ID NO: 10, 11 y 12 y LCDR1, LCDR2 y LCDR3 comprenden las secuencias de aminoácidos, respectivamente, de las SEQ ID NO: 13, 14 y 15;

(b) amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM;

(c) polisorbato a una concentración de 0,05% a 0,15% p/v; y

(d) sacarosa a una concentración de 8 % a 12 % p/v;

en donde la formulación tiene un pH de $5,8 \pm 0,3$, y

en donde al menos el 95 % del anticuerpo tiene una conformación nativa después de 1 mes de almacenamiento a 45°C , según se determinó por SE-UPLC.

2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el amortiguador de histidina comprende L-histidina y monoclóridato de L-histidina monohidrato.

3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en donde el polisorbato es polisorbato 80.

4. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende:

- (a) 2 mg/mL $\pm$ 0,2 mg/mL de anticuerpo,
 - (b) 10 mM $\pm$ 1 Mm de amortiguador de histidina,
 - (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato, y
 - (d) 10 % $\pm$ 1 % p/v de sacarosa,
- a pH 5,8 $\pm$ 0,3.

5. La formulación farmacéutica de la reivindicación 4, que comprende:

- (a) 2 mg/ml $\pm$ 2 mg/mL de anticuerpo;
- (b) 0,57 mg/ml de histidina y 1,3 mg/mL de monoclórhidrato de L-histidina monohidrato;
- (c) 1 mg/ml de polisorbato 80; y
- (d) 100 mg/ml de sacarosa.

6. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende:

- (a) 20 mg/mL $\pm$ 2 mg/mL de anticuerpo,
 - (b) 10 mM $\pm$ 1 Mm de amortiguador de histidina,
 - (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato, y
 - (d) 10 % $\pm$ 1 % p/v de sacarosa,
- a pH 5,8 $\pm$ 0,3.

7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 6, que comprende:

- (a) 20 mg/mL de anticuerpo;
- (b) 0,57 mg/mL de histidina y 1,3 mg/mL de monoclórhidrato de L-histidina monohidrato;
- (c) 1 mg/mL de polisorbato 80; y
- (d) 100 mg/mL de sacarosa.

8. La formulación farmacéutica de la reivindicación 4, en donde al menos el 98 % del anticuerpo tiene una conformación nativa después de 1 mes de almacenamiento a 45 °C, según se determinó por SE-UPLC.

9. La formulación farmacéutica de la reivindicación 6, en donde al menos el 96 % del anticuerpo tiene una conformación nativa después de 1 mes de almacenamiento a 45 °C, según se determinó por SE-UPLC

10. La formulación farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el anticuerpo comprende una región constante de la cadena pesada de IgG humana unida, respectivamente, a la HCVR de cada uno del primer dominio de unión al antígeno y el segundo dominio de unión al antígeno.

11. La formulación farmacéutica de la reivindicación 10, en donde la región constante de la cadena pesada es de isotipo IgG1.

12. La formulación farmacéutica de la reivindicación 10, en donde la región constante de la cadena pesada es de isotipo IgG4.

13. La formulación farmacéutica de la reivindicación 10, en donde la región constante de la cadena pesada unida a la HCVR del primer dominio de unión al antígeno o la región constante de la cadena pesada unida a la HCVR del segundo dominio de unión al antígeno, pero no ambos, contiene una sustitución H435R y una sustitución Y436F (numeración de EU), y en donde las regiones constantes de la cadena pesada son del isotipo IgG1 o IgG4.

14. La formulación farmacéutica de la reivindicación 10, en donde el anticuerpo comprende una región constante de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 16, la SEQ ID NO: 17, la SEQ ID NO: 18 y la SEQ ID NO: 19.

15. La formulación farmacéutica de la reivindicación 14, en donde el anticuerpo comprende una región constante de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16 y una región constante de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17.

16. La formulación farmacéutica de la reivindicación 14, en donde el anticuerpo comprende una región constante de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18 y una región constante de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19.

17. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el anticuerpo comprende una primera cadena pesada que contiene la HCVR del primer dominio de unión al antígeno y una segunda cadena pesada que contiene la HCVR del segundo dominio de unión al antígeno, en donde la primera cadena pesada comprende los residuos 1-452 de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y la segunda cadena pesada comprende los residuos 1-448 de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2.

18. La formulación farmacéutica de la reivindicación 17, en donde el anticuerpo comprende dos copias de una cadena ligera común que contienen, respectivamente, la LCVR del primer y segundo dominios de unión al antígeno, en donde la cadena ligera común comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3.

19. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende:

(a) 2 mg/mL $\pm$ 0,2 mg/mL de un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión al antígeno que se une específicamente a CD20 humano y un segundo dominio de unión al antígeno que se une específicamente a CD3 humano, en donde el primer dominio de unión al antígeno comprende una HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 y una LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6 y el segundo dominio de unión al antígeno comprende una HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y una LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6;

(b) 10 mM $\pm$ 1 mM de amortiguador de histidina, pH 5,8 $\pm$ 0,2,

(c) 0,1 % $\pm$ 0,01 % p/v de polisorbato 80, y

(d) 10 % $\pm$ 1 % p/v de sacarosa,

en donde la formulación tiene una viscosidad de menos de 2 centiPoise (cP) medido mediante un viscosímetro capilar, y al menos el 95 % del anticuerpo tiene una conformación nativa después de 1 mes de almacenamiento a 45 °C, según se determinó por SE-UPLC.

20. La formulación farmacéutica de la reivindicación 19 que comprende:

- (a) 2 mg/mL del anticuerpo,
- (b) 0,57 mg/mL de L-histidina y 1,33 mg/mL de monoclórhidrato de L-histidina monohidrato,
- (c) 1 mg/mL de polisorbato 80, y
- (d) 100 mg/mL de sacarosa.

21. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende:

(a) 20 mg/mL $\pm$ 2 mg/mL de un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión al antígeno que se une específicamente a CD20 humano y un segundo dominio de unión al antígeno que se une específicamente a CD3 humano, en donde el primer dominio de unión al antígeno comprende una HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 y una LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6 y el segundo dominio de unión al antígeno comprende una HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y una LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6;

- (b) 10 mM $\pm$ 1 mM de amortiguador de histidina, pH 5,8 $\pm$ 0,2,
- (c) 0,1 % $\pm$ 0,01 % p/v de polisorbato 80, y
- (d) 10 % $\pm$ 1 % p/v de sacarosa,

en donde la formulación tiene una viscosidad de menos de 2 centiPoise (cP) medido mediante un viscosímetro capilar, y al menos el 95 % del anticuerpo tiene una conformación nativa después de 1 mes de almacenamiento a 45 °C, según se determinó por SE-UPLC.

22. La formulación farmacéutica de la reivindicación 21 que comprende:

- (a) 20 mg/mL del anticuerpo,
- (b) 0,57 mg/mL de L-histidina y 1,33 mg/mL de monoclórhidrato de L-histidina monohidrato,
- (c) 1 mg/mL de polisorbato 80, y
- (d) 100 mg/mL de sacarosa.

23. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, en donde el anticuerpo comprende una primera cadena pesada que contiene la HCVR del primer dominio de unión al antígeno y una segunda cadena pesada que contiene la HCVR del segundo dominio de unión al antígeno, en donde el anticuerpo comprende una cadena ligera común que contiene la LCVR del primer y segundo dominios de unión al antígeno, en donde la primera cadena pesada comprende los residuos 1-452 de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y la segunda cadena pesada comprende los residuos 1-448 de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2, y en donde la cadena ligera común comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3.

24. La formulación farmacéutica de la reivindicación 23, en donde la primera cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y la segunda cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 y la cadena ligera común comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3.