

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica líquida que comprende:

(a) un anticuerpo que se une específicamente al gen 3 de activación de linfocitos humanos (LAG-3), en donde el anticuerpo comprende tres regiones determinantes de complementariedad (CDR) de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas en una región variable de cadena pesada (HCVR) de la SEQ ID NO: 1 y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en una región variable de cadena ligera (LCVR) de la SEQ ID NO: 2;

(b) un amortiguador que comprende histidina, acetato o fosfato;

(c) un cosolvente orgánico que comprende polisorbato o polietilenglicol; y

(d) un estabilizador que comprende un azúcar o un aminoácido;

en donde la formulación tiene un pH de $6,0 \pm 0,3$.

2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la concentración de anticuerpos es de $5 \text{ mg/ml} \pm 0,75 \text{ mg/ml}$ a $250 \text{ mg/ml} \pm 37,5 \text{ mg/ml}$.

3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, en donde la concentración de anticuerpos es de $50 \text{ mg/ml} \pm 7,5 \text{ mg/ml}$.

4. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, en donde la concentración de anticuerpos es de $100 \text{ mg/ml} \pm 15 \text{ mg/ml}$.

5. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, en donde la concentración de anticuerpos es de $150 \text{ mg/ml} \pm 22,5 \text{ mg/ml}$.

6. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, en donde la concentración de anticuerpos es de $175 \text{ mg/ml} \pm 26,25 \text{ mg/ml}$.

7. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 6, en donde el amortiguador es histidina y la concentración del amortiguador de histidina es de $5 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ a $20 \text{ mM} \pm 4 \text{ mM}$.

8. La formulación farmacéutica de la reivindicación 7, en donde la concentración del amortiguador de histidina es de $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$.

9. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1–8, en donde el cosolvente es polisorbato y la concentración de polisorbato es de $0,01\% \pm 0,005\%$ a $0,5\% \pm 0,25\%$ p/v.

10. La formulación farmacéutica de la reivindicación 9, en donde el cosolvente es polisorbato y la concentración de polisorbato es $0,05 \pm 0,025 \%$ p/v, $0,075 \pm 0,0375 \%$ p/v, o $0,1\% \pm 0,05 \%$ p/v.

11. La formulación farmacéutica de la reivindicación 9, en donde el cosolvente es polisorbato y la concentración de polisorbato es $0,2\% \pm 0,1\%$ p/v.

12. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 9 – 11, en donde el cosolvente es polisorbato y el cosolvente es polisorbato 80.

13. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el estabilizador comprende sacarosa y la concentración de sacarosa es del 1% al $20\% \pm 4\%$ p/v.

14. La formulación farmacéutica de la reivindicación 13, en donde la concentración de sacarosa es del $5\% \pm 1\%$ p/v.

15. La formulación farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la concentración de sacarosa es del $10\% \pm 2\%$ p/v.

16. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el estabilizador comprende un azúcar y un aminoácido.

17. La formulación farmacéutica de la reivindicación 16, en donde el aminoácido es clorhidrato de arginina en una concentración de 0 a $80 \text{ mM} \pm 16 \text{ mM}$.

18. La formulación farmacéutica de la reivindicación 17, en donde la concentración de hidrocloreuro de arginina es de $20 \text{ mM} \pm 4 \text{ mM}$.

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

- (a) 175 mg/ml $\pm$ 26,25 mg/ml de anticuerpo,
- (b) de 5 mM $\pm$ 1 mM a 20 mM $\pm$ 4 mM de amortiguador de histidina,
- (c) de 0,1 % $\pm$ 0,05 % a 0,5 % $\pm$ 0,25 % p/v de polisorbato,
- (d) de 1 % $\pm$ 0,2 % a 15 % $\pm$ 3 % p/v de sacarosa, y
- (e) de 1 mM $\pm$ 0,2 mM a 100 mM $\pm$ 20 mM de clorhidrato de arginina,
a pH 6,0 $\pm$ 0,3.

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

- (a) 150 mg/ml $\pm$ 22,5 mg/ml de anticuerpo,
- (b) de amortiguador de histidina de 5 mM $\pm$ 1 mM a 20 mM $\pm$ 4 mM,
- (c) de 0,1 % $\pm$ 0,05 % a 0,5 % $\pm$ 0,25 % p/v de polisorbato,
- (d) de 1 % $\pm$ 0,2 % a 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa, y
- (e) de 1 mM $\pm$ 0,2 mM a 100 mM $\pm$ 20 mM de clorhidrato de arginina;
a pH 6,0 $\pm$ 0,3.

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

- (a) 100 mg/ml $\pm$ 15 mg/ml de anticuerpo,
- (b) de amortiguador de histidina de 5 mM $\pm$ 1 mM a 20 mM $\pm$ 4 mM,
- (c) de 0,1 % $\pm$ 0,05 % a 0,5 % $\pm$ 0,25 % p/v de polisorbato,
- (d) de 1 % $\pm$ 0,2 % a 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa, y
- (e) de 1 mM $\pm$ 0,2 mM a 100 mM $\pm$ 20 mM de clorhidrato de arginina;
a pH 6,0 $\pm$ 0,3.

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

- (a) 100 mg/ml $\pm$ 15 mg/ml de anticuerpo,
- (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina,
- (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato,

- (d) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa, y
 - (e) 20 mM $\pm$ 4 mM de clorhidrato de arginina,
- a pH 6,0 $\pm$ 0,3.

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

- (a) 50 mg/ml $\pm$ 7,5 mg/ml de anticuerpo,
 - (b) de 5 mM $\pm$ 1 mM a 20 mM $\pm$ 4 mM de amortiguador de histidina,
 - (c) de 0,1 % $\pm$ 0,05 % a 0,5 % $\pm$ 0,25 % p/v de polisorbato,
 - (d) de 1 % $\pm$ 0,2 % a 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa, y
 - (e) de 0 mM a 80 mM $\pm$ 16 mM de clorhidrato de arginina,
- a pH 6,0 $\pm$ 0,3.

24. La formulación farmacéutica de la reivindicación 23, que comprende:

- (a) 50 mg/ml $\pm$ 7,5 mg/ml de anticuerpo,
 - (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina,
 - (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato,
 - (d) 5 % $\pm$ 1 % p/v de sacarosa, y
 - (e) 20 mM $\pm$ 4 mM de clorhidrato de arginina,
- a pH 6,0 $\pm$ 0,3.

25. La formulación farmacéutica de la reivindicación 23, que comprende:

- (a) 50 mg/ml $\pm$ 7,5 mg/ml de anticuerpo,
 - (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina,
 - (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato,
 - (d) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa, y
 - (e) 20 mM $\pm$ 4 mM de clorhidrato de arginina,
- a pH 6,0 $\pm$ 0,3.

26. La formulación farmacéutica de la reivindicación 23, que comprende:

- (a) 50 mg/ml $\pm$ 7,5 mg/ml de anticuerpo,
 - (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina,
 - (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato, y
 - (d) 5 % $\pm$ 1 % p/v de sacarosa, y
- a pH 6,0 $\pm$ 0,3.

27. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 26, en donde al menos 90 % del anticuerpo tiene conformación nativa después de 28 días a 40°C.

28. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 27, en donde al menos 45 % del anticuerpo es la variante de carga principal del anticuerpo después de 28 días a 40°C.

29. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 28, en donde al menos 98 % del anticuerpo tiene conformación nativa después de tres meses a 25°C.

30. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 29, en donde al menos 50 % del anticuerpo es la variante de carga principal del anticuerpo después de tres meses a 25°C.

31. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 30, en donde al menos 98 % del anticuerpo tiene conformación nativa después de 12 meses a 2-8°C.

32. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 31, en donde al menos el 50 % del anticuerpo es la variante de carga principal del anticuerpo después de 12 meses a 2-8°C.

33. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 32, en donde al menos el 98 % del anticuerpo tiene conformación nativa después de 24 meses a 2-8°C.

34. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 33, en donde al menos el 50 % del anticuerpo es la variante de carga principal del anticuerpo después de 24

meses a 2-8°C.

35. Una formulación farmacéutica que comprende:

- (a) 175 mg/ml $\pm$ 26,25 mg/ml de un anticuerpo que se une específicamente a LAG-3, en donde el anticuerpo comprende una HCVR de la SEQ ID NO: 1 y una LCVR de la SEQ ID NO: 2,
- (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina, pH 6,0 $\pm$ 0,3,
- (c) 0,1% $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato 80,
- (d) 1% $\pm$ 0,2 % a 10% $\pm$ 2% p/v de sacarosa; y
- (e) 1 mM $\pm$ 0,2 mM a 100 mM $\pm$ 20 mM de clorhidrato de arginina.

36. La formulación farmacéutica de la reivindicación 35, en donde:

(i) $\geq$ 90 % de los anticuerpos tienen un peso molecular de 145 kDa $\pm$ 1 kDa;

y

(ii) al menos el 98 % o más de los anticuerpos tienen conformación nativa tras el almacenamiento a 2-8°C durante 6 meses.

37. Una formulación farmacéutica que comprende:

- (a) 150 mg/ml $\pm$ 22,5 mg/ml de un anticuerpo que se une específicamente a LAG-3, en donde el anticuerpo comprende una HCVR de la SEQ ID NO: 1 y una LCVR de la SEQ ID NO: 2,
- (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina, pH 6 $\pm$ 0,3,
- (c) 0,1% $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato 80,
- (d) 1% $\pm$ 0,2 % a 10% $\pm$ 2% p/v de sacarosa; y
- (e) 1 mM $\pm$ 0,2 mM a 100 mM $\pm$ 20 mM de clorhidrato de arginina.

38. La formulación farmacéutica de la reivindicación 37, en donde:

(i) $\geq$ 90 % de los anticuerpos tienen un peso molecular de 145 kDa $\pm$ 1 kDa; y

(ii) al menos el 98 % o más de los anticuerpos tienen conformación nativa tras el

almacenamiento a 2-8°C durante 6 meses.

39. Una formulación farmacéutica que comprende:

- (a) 100 mg/ml $\pm$ 7,5 mg/ml de un anticuerpo que se une específicamente a LAG-3, en donde el anticuerpo comprende una HCVR de la SEQ ID NO: 1 y una LCVR de la SEQ ID NO: 2,
- (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina, pH 6,0 $\pm$ 0,3,
- (c) 0,1% $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato 80,
- (d) 1% $\pm$ 0,2 % a 10% $\pm$ 2% p/v de sacarosa; y
- (e) 1 mM $\pm$ 0,2 mM a 100 mM $\pm$ 20 mM de clorhidrato de arginina.

40. La formulación farmacéutica de la reivindicación 39, en donde:

- (a) $\geq$ 90 % de los anticuerpos tienen un peso molecular de 145 kDa $\pm$ 1 kDa; y
- (b) al menos el 98 % de los anticuerpos tienen conformación nativa tras el almacenamiento durante 6 meses a 2-8 °C.

41. Una formulación farmacéutica que comprende:

- (a) 50 mg/ml $\pm$ 7,5 mg/ml de un anticuerpo que se une específicamente a LAG-3, en donde el anticuerpo comprende una HCVR de la SEQ ID NO: 1 y una LCVR de la SEQ ID NO: 2,
- (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina, pH 6 $\pm$ 0,3,
- (c) 0,1% $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato 80,
- (d) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa, y
- (e) 20 mM $\pm$ 4 mM de clorhidrato de arginina.

42. La formulación farmacéutica de la reivindicación 41, en donde:

- (i) $\geq$ 90 % de los anticuerpos tienen un peso molecular de 145 kDa $\pm$ 1 kDa; y
- (ii) más del 98 % de los anticuerpos tienen conformación nativa tras el almacenamiento durante 12 meses a 2-8 °C.

43. La formulación farmacéutica de la reivindicación 41 que consiste en: (a) 50 mg/ml $\pm$ 7,5 mg/ml del anticuerpo, (b) amortiguador de histidina de 10,0 mM $\pm$ 2,0 mM, (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato 80, (d) sacarosa al 10 % $\pm$ 2 % p/v; y (e) 20 mM $\pm$ 4 mM de clorhidrato de arginina, en agua a pH 6,0 $\pm$ 0,3.

44. Una formulación farmacéutica que comprende:

(a) 5-250 mg/ml de un anticuerpo que se une específicamente a LAG-3, en donde el anticuerpo comprende una HCVR de la SEQ ID NO: 1 y una LCVR de la SEQ ID NO: 2,

(b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina, pH 6,0 $\pm$ 0,3,

(c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato 80, y

(d) 5 % $\pm$ 1 % p/v de sacarosa.

45. La formulación farmacéutica que comprende además 1 mM $\pm$ 0,2 mM a 100 mM $\pm$ 20 mM de clorhidrato de arginina.

46. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 45, en donde el anticuerpo comprende una HCDR1 de la SEQ ID NO: 3, una HCDR2 de la SEQ ID NO: 4, una HCDR3 de la SEQ ID NO: 5, una LCDR1 de la SEQ ID NO: 6, una LCDR2 de la SEQ ID NO: 7, y una LCDR3 de la SEQ ID NO: 8.

47. La formulación farmacéutica de la reivindicación 46, en donde el anticuerpo comprende un HCVR de SEQ ID NO: 1 y un LCVR de SEQ ID NO: 2.

48. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 46, en donde el anticuerpo comprende una HCVR que tiene 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1.

49. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 46, en donde el anticuerpo comprende una LCVR que tiene 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 2.

50. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 46, en donde el

anticuerpo comprende una HCVR que tiene 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1 y una LCVR que tiene 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 2.

51. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 46, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9.

52. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que comprende los aminoácidos 1-448 de SEQ ID NO: 9.

53. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 46, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10.

54. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 46, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada/cadena ligera que comprende secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 9/10.

55. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 46, en donde el anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada que comprende los aminoácidos 1-448 de SEQ ID NO: 9, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10.

56. Una formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 55, en donde dicha formulación está contenida en un contenedor.

57. La formulación farmacéutica de la reivindicación 56, en donde el contenedor es un vial.

58. La formulación farmacéutica de la reivindicación 57, en donde el vial es un vial de vidrio transparente de tipo 1 de 2 ml, 5 ml, 10 ml o 20 ml.

59. La formulación farmacéutica de la reivindicación 57, en donde el contenedor es una jeringa.

60. La formulación farmacéutica de la reivindicación 57, en donde la jeringa es de vidrio con bajo contenido de tungsteno.

61. La formulación farmacéutica de la reivindicación 57, en donde el contenedor es una jeringa precargada.

62. La formulación farmacéutica de la reivindicación 57, contenida en un autoinyector.

63. Un kit que comprende una formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 55, un contenedor, y las instrucciones.

64. El kit de la reivindicación 63, en donde el contenedor es un vial de vidrio.

65. El kit de la reivindicación 63, en donde el contenedor es una jeringa precargada.

66. El kit de la reivindicación 63, en donde el contenedor es un autoinyector.