

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMULAÇÃO DE ANTICORPO MONOCLONAL ANTI-RSV".**

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório US nº de série 62/465.379, depositado em 1 de março de 2017, que está incorporado a título de referência.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

[002] Este pedido contém uma Listagem de Sequências apresentada eletronicamente através de EFS-Web ao Instituto de Patentes e Marcas dos Estados Unidos como um arquivo de texto ASCII intitulado "490-00050201_ST25.txt" que tem um tamanho de 12 quilobytes e criado em 28 de fevereiro de 2018. As informações contidas na Listagem de Sequências estão incorporadas ao presente documento a título de referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

[003] A invenção se refere a uma formulação de anticorpo anti-RSV, em particular, uma formulação de anticorpo monoclonal anti-RSV e usos da mesma. A invenção também se refere a um anticorpo monoclonal anti-RSV isolado e usos do mesmo.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[004] O Vírus Sincicial Respiratório (RSV) é um vírus do resfriado comum pertencente à família dos paramixovírus. O RSV é virulento, facilmente transmissível e é a causa mais comum de doença do trato respiratório inferior em crianças com menos de 2 anos de idade. Até 98% das crianças que frequentam jardins de infância serão infectadas em uma única época de RSV. Entre 0,5% e 3,2% das crianças com infecção por RSV necessitam de hospitalização. Aproximadamente 90.000 admissões hospitalares e 4.500 mortes por ano foram relatadas nos Estados Unidos. Os principais fatores de risco para hospitalização devido ao RSV são nascimento prematuro, doença pulmonar

crônica, doença cardíaca congênita, imunidade comprometida e idade inferior a 6 semanas em crianças que de outro modo seriam saudáveis. É necessário um tratamento adicional para bronquiolite positiva para o RSV para além de tratamento complementar na forma de nutrição adequada e terapia com oxigênio. Terapias antivirais, tais como Ribavirin, não demonstraram ser eficazes em infecção por RSV. Um anticorpo monoclonal, Palivizumab (também chamado de Synagis®), está registrado para profilaxia contra infecção por RSV. O Palivizumab é um anticorpo monoclonal geneticamente manipulado (humanizado) para a proteína de fusão do RSV. Não obstante o Palivizumab ter sido um agente profilático muito eficaz, anticorpos e terapias alternativos que fornecem cobertura adicional contra o RSV seriam vantajosos.

[005] Como resultado do ponto isoelétrico (pI) de vários anticorpos monoclonais anti-RSV que está na faixa de pH de formulação farmacêutica preferencial para proteínas (pH 5,5 a pH 7,5), essas moléculas apresentam desafios de formulação exclusivos.

[006] A instabilidade coloidal em um pI de moléculas é devido à falta de uma carga eletrostática na molécula, que permite interações de proteína-proteína mais próximas (chamada de "autoassociação") que levam a instabilidades físicas. Por essa razão, o pH de uma formulação de proteína é tipicamente selecionado para ser pelo menos 1 unidade de pH de distância do pI de proteína. Isto tem por objetivo fornecer estabilidade coloidal e, assim, impedir as instabilidades físicas, como agregação, precipitação, opalescência, separação de fases e/ou formação de partícula.

[007] De acordo com a regra "1 unidade de pH de distância", os anticorpos que têm um pI baixo ou neutro, por exemplo, pI de pH 5,5 a pH 7,5 devem ser, dessa forma, formulados em uma formulação com um pH fora da faixa de 5,5 a 7,5. Entretanto, fora dessa faixa, podem ser observadas instabilidades adicionais. Em pH mais ácido, uma taxa

aumentada de fragmentação reduziu a estabilidade de conformação e a agregação aumentada pode ser observada. Em pH mais básico, o potencial para oxidação aumentada, desamidação e fragmentação e incompatibilidade com recipientes de vidro estão presentes.

[008] As instabilidades acima são particularmente problemáticas em tais formulações de anticorpo anti-RSV em que o anticorpo está presente a uma concentração comercialmente desejável, por exemplo, 50 mg/ml e acima.

[009] Portanto, existe uma necessidade por fornecer uma formulação aperfeiçoada para um anticorpo anti-RSV que tem um pI baixo ou neutro. Em particular, existe uma necessidade por fornecer uma formulação estável para um anticorpo anti-RSV que tem um pI baixo ou neutro e, particularmente, tal formulação tem uma concentração de anticorpo comercialmente desejável.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0010] A presente invenção refere-se a uma nova formulação de anticorpo anti-RSV, em particular, uma nova formulação de anticorpo monoclonal anti-RSV. Em particular, a presente formulação fornece um meio para aperfeiçoar a estabilidade coloidal para anticorpos que têm um pI baixo ou neutro. A presente invenção refere-se a, dessa forma, uma alternativa para a regra de "1 pH de distância" para fornecer estabilidade coloidal. A presente invenção permite, dessa forma, que anticorpos que têm um pI baixo ou neutro sejam formulados dentro de 1 unidade de pH do pI de anticorpo. Dessa forma, a presente invenção possibilita que tais anticorpos sejam formulados dentro de uma faixa de pH de 5,5 a 7,5 e a uma concentração comercialmente útil, enquanto substancialmente evita as instabilidades associadas a pHs mais ácidos ou mais básicos.

[0011] A presente invenção refere-se a adicionalmente um novo anticorpo anti-RSV MEDI8897. Uma formulação farmacêuticamente

adequada aperfeiçoada do novo anticorpo anti-RSV MEDI8897 é facilitada mediante a formulação do anticorpo de acordo com o ensinamento da presente invenção.

[0012] A invenção está particularmente relacionada a anticorpos anti-RSV que têm um pI baixo ou neutro, em particular, o anticorpo MEDI8897. MEDI8897 é um anticorpo monoclonal IgG1κ- YTE humano dirigido contra proteína RSV-F.

[0013] MEDI8897 tem uma sequência de cadeia pesada de comprimento total da Figura 1 (SEQ ID NO: 2) e uma sequência de cadeia leve de comprimento total da Figura 2 (SEQ ID NO: 1).

[0014] MEDI8897 tem sequências de CDR: CDR-L1 de cadeia leve de QASQDIVNYLN (SEQ ID NO: 3), CDR-L2 de cadeia leve de VASNLET (SEQ ID NO: 4), CDR-L3 de cadeia leve de QQYDNLPLT (SEQ ID NO: 5), CDR-H1 de cadeia pesada de DYIIN (SEQ ID NO: 6), CDR-H2 de cadeia pesada de GIIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO: 7), e CDR-H3 de cadeia pesada de ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO: 8). As 6 CDRs são sublinhadas nas Figuras 1 e 2.

[0015] MEDI8897 tem uma sequência variável de cadeia leve de resíduos de aminoácido 1 a 107 da Figura 1 (SEQ ID NO: 9) e uma sequência variável de cadeia pesada de resíduos de aminoácido 1 a 126 da Figura 2 (SEQ ID NO: 10).

[0016] O pI de MEDI8897 foi medido por cIEF para ser de 6,4 a 6,7, com o pico principal em 6,4. O pI sobrepõe, dessa forma, a faixa de tampão de formulação farmacêutica desejada e sugere problemas potenciais com a fabricação, formulação e estabilidade em armazenamento se formulado dentro dessa faixa.

[0017] A invenção refere-se a uma formulação que compreende:

- i. um anticorpo monoclonal anti-RSV; e
- ii. um excipiente iônico;

[0018] em que o anticorpo monoclonal está presente a uma con-

centração de cerca de 50 mg/ml ou maior (por exemplo, cerca de 50 mg/ml a cerca de 200 mg/ml) e o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 50 a 150 mM e a formulação tem um pH de cerca de 5,5 a cerca de 7,5.

[0019] Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem um pI baixo ou neutro, por exemplo, na faixa de cerca de pH 5,5 a cerca de pH 7,5. Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal tem um pI na faixa de cerca de pH 6,0 a cerca de pH 7,5. Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal tem um pI na faixa de pH cerca de 6,3 a cerca de pH 7,5. Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal tem um pI na faixa de cerca de pH 6,4 a cerca de pH 7,5. Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal tem um pI na faixa de cerca de pH 6,4 a cerca de pH 6,7. Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal tem um pI de cerca de pH 6,4. Sem o desejo de se vincular à teoria, um pI baixo a neutro pode ocorrer para proteínas em que existe um equilíbrio líquido de cadeias laterais de aminoácidos de cargas opostas (grupos de amina positivos e grupos de carboxilato negativos) na proteína ou domínios diferentes têm em geral cargas opostas, dentro de uma faixa de pH de cerca de 5,5 a cerca de 7,5. Novamente, sem o desejo de se vincular à teoria, é possível que o excipiente iônico na formulação da invenção proteja essas cargas opostas e atrativas, estabilizando, dessa forma, coloidalmente as proteínas que têm um pI dentro dessa faixa. A presente invenção refere-se a, dessa forma, o uso de um excipiente iônico em uma formulação de anticorpo com o propósito de alterar a distribuição ou estado de carga do anticorpo na formulação. A presente invenção refere-se a adicionalmente o uso de um excipiente iônico em uma formulação de anticorpo com o propósito de estabilizar coloidalmente o anticorpo na formulação.

[0020] Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal está presente nas formulações descritas no presente documento a uma concentra-

ção de cerca de 75 mg/ml ou maior (por exemplo, cerca de 75 mg/ml a cerca de 200 mg/ml). Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal está presente nas formulações descritas no presente documento a uma concentração de cerca de 100 mg/ml ou maior. Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV está presente nas formulações descritas no presente documento a uma concentração de cerca de 100 mg/ml a cerca de 165 mg/ml. Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV está presente a uma concentração de cerca de 100 mg/ml. Em uma modalidade, o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 75 mM a cerca de 100 mM. Em uma modalidade, o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 75 mM. Em uma modalidade, o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 80 mM.

[0021] Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal é um anticorpo monoclonal IgG1. A invenção refere-se a uma formulação que compreende:

- i. um anticorpo monoclonal IgG1 anti-RSV; e
- ii. um excipiente iônico;

em que o anticorpo monoclonal está presente a uma concentração de cerca de 50 mg/ml ou maior (por exemplo, cerca de 50 mg/ml a cerca de 200 mg/ml) e o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 50 a cerca de 150 mM e a formulação tem um pH de cerca de 5,5 a cerca de 7,5.

[0022] Em uma modalidade, as formulações descritas no presente documento têm um pH na faixa de cerca de pH 5,5 a cerca de pH 6,5. Em uma modalidade, as formulações descritas no presente documento têm um pH na faixa de cerca de pH 5,7 a cerca de pH 6,3. Em uma modalidade, as formulações descritas no presente documento têm um pH na faixa de cerca de pH 5,7 a cerca de pH 6,1. As formulações preferenciais têm um pH de cerca de 5,8. Outras formulações preferenci-

ais têm um pH de cerca de 6,0.

[0023] Em uma modalidade, o excipiente iônico é um aminoácido carregado. Em uma modalidade, o excipiente iônico é lisina. Em uma outra modalidade, o excipiente iônico é arginina.

[0024] Em uma modalidade, o excipiente iônico é um sal. A invenção refere-se a uma formulação que compreende:

- i. um anticorpo monoclonal anti-RSV, conforme definido em qualquer lugar no presente documento; e
- ii. um sal;

em que o anticorpo monoclonal está presente a uma concentração de cerca de 50 mg/ml ou maior e o sal está presente a uma concentração de cerca de 50 a cerca de 150 mM e a formulação tem um pH de cerca de 5,5 a cerca de 7,5.

[0025] Em uma modalidade, o sal está presente a uma concentração de cerca de 75 mM a cerca de 100 mM. Em uma modalidade, o sal está presente a uma concentração de cerca de 75 mM ou cerca de 80 mM.

[0026] Em uma modalidade, o sal é cloridrato de arginina, por exemplo, a uma concentração de cerca de 75 mM a cerca de 100 mM, adequadamente a uma concentração de cerca de 80 mM.

[0027] Em uma modalidade, a formulação compreende adicionalmente um açúcar. Entre outros benefícios conhecidos, a presença de um açúcar pode aperfeiçoar a tonicidade da formulação. Isso é desejável uma vez que as formulações preferenciais são isotônicas ou quase isotônicas. Em uma modalidade, o excipiente iônico é um sal e a formulação compreende adicionalmente um açúcar.

[0028] A invenção refere-se a uma formulação que compreende:

- i. um anticorpo monoclonal anti-RSV conforme definido em qualquer lugar no presente documento;
- ii. um excipiente iônico (por exemplo, um sal) conforme de-

finido em qualquer lugar no presente documento;

iii. um açúcar conforme definido em qualquer lugar no presente documento; e

em que o anticorpo monoclonal está presente a uma concentração de cerca de 50 mg/ml ou maior e o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 50 a cerca de 150 mM e a formulação tem um pH de cerca de 5,5 a cerca de 7,5.

[0029] Em uma modalidade, a formulação compreende adicionalmente um açúcar e o excipiente iônico está presente a uma concentração na faixa de cerca de 75 mM a menos que 150 mM. Em uma modalidade, a formulação compreende adicionalmente um açúcar e o excipiente iônico está presente a uma concentração na faixa de cerca de 75 mM a cerca de 100 mM. Em uma modalidade, a formulação compreende adicionalmente um açúcar, que está presente a uma concentração na faixa de cerca de 100 mM a cerca de 140 mM, e o excipiente iônico está presente a uma concentração na faixa de cerca de 75 mM a cerca de 100 mM.

[0030] Em uma modalidade, o açúcar é sacarose, por exemplo, a uma concentração de cerca de 100 mM a cerca de 140 mM, adequadamente a uma concentração de cerca de 120 mM.

[0031] Em uma modalidade, a formulação compreende adicionalmente um ou mais tampões. Em uma modalidade, o um ou mais tampões são um tampão que compreende histidina. Em uma modalidade, o um ou mais tampões são selecionados dentre um tampão que compreende succinato de histidina, acetato de histidina, citrato de histidina, cloreto de histidina ou sulfato de histidina. Em uma modalidade, o um ou mais tampões são histidina, cloridrato de histidina ou uma combinação dos mesmos (histidina/cloridrato de histidina). Em uma modalidade, o um ou mais tampões são mono-hidrato de L-histidina/cloridrato de L-histidina, por exemplo, a uma concentração de cerca de 10 mM a

cerca de 50 mM, adequadamente a uma concentração de cerca de 30 mM. Será compreendido que um tampão pode, por si mesmo, ser um excipiente iônico. Dessa forma, em uma modalidade, o tampão é o excipiente iônico. Nessa modalidade, a concentração do tampão deve ser acima de 50 mM, isto é, alinhada com a concentração do excipiente iônico revelado no presente documento. De outro modo, em uma modalidade, o excipiente iônico também age como um tampão na formulação. Nessa modalidade, um tampão adicional pode ou não estar presente.

[0032] Em uma modalidade, a formulação compreende adicionalmente um tensoativo. Em uma modalidade, o tensoativo é um polissorbato, incluindo, por exemplo, polissorbato-80.

[0033] Em uma modalidade, a formulação compreende adicionalmente um açúcar e um ou mais tampões. Em uma modalidade, o excipiente iônico é um sal e a formulação compreende adicionalmente um açúcar e um ou mais tampões.

[0034] Em uma modalidade, a formulação compreende adicionalmente um tensoativo, um açúcar e um ou mais tampões. Em uma modalidade, o excipiente iônico é um sal e a formulação compreende adicionalmente um tensoativo, um açúcar e um ou mais tampões.

[0035] A invenção refere-se a uma formulação que compreende:

- i. um anticorpo monoclonal anti-RSV conforme definido em qualquer lugar no presente documento;
- ii. um excipiente iônico (por exemplo, um sal) conforme definido em qualquer lugar no presente documento;
- iii. um açúcar conforme definido em qualquer lugar no presente documento;
- iv. um ou mais tampões conforme definido em qualquer lugar no presente documento; e
- v. opcionalmente um tensoativo conforme definido em

qualquer lugar no presente documento

em que o anticorpo monoclonal está presente a uma concentração de cerca de 50 mg/ml ou maior e o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 50 a cerca de 150 mM e a formulação tem um pH de cerca de 5,5 a cerca de 7,5.

[0036] A invenção também fornece uma formulação que compreende:

i. um anticorpo monoclonal anti-RSV que tem uma sequência de CDR1 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 70% idêntica à sequência de CDR1 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR2 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 70% idêntica à sequência de CDR2 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR3 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 70% idêntica à sequência de CDR3 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR1 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 70% idêntica à sequência de CDR1 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897, e uma sequência de CDR2 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 70% idêntica à sequência de CDR2 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897, e uma sequência de CDR3 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 70% idêntica à sequência de CDR3 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897;

ii. um excipiente iônico (por exemplo, um sal) conforme definido em qualquer lugar no presente documento;

iii. um açúcar conforme definido em qualquer lugar no presente documento;

iv. um ou mais tampões conforme definido em qualquer lugar no presente documento; e

v. opcionalmente um tensoativo conforme definido em qualquer lugar no presente documento

em que o anticorpo monoclonal está presente a uma concentração de cerca de 50 mg/ml ou maior (por exemplo, cerca de 50 mg/ml a cerca de 200 mg/ml) e o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 50 a cerca de 150 mM e a formulação tem um pH de cerca de 5,5 a cerca de 7,5. Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem uma sequência de CDR1 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 80% idêntica à sequência de CDR1 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR2 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 80% idêntica à sequência de CDR2 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR3 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 80% idêntica à sequência de CDR3 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR1 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 80% idêntica à sequência de CDR1 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897, e uma sequência de CDR2 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 80% idêntica à sequência de CDR2 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897, e uma sequência de CDR3 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 80% idêntica à sequência de CDR3 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897. Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem uma sequência de CDR1 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 90% idêntica à sequência de CDR1 de re-

gião variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR2 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 90% idêntica à sequência de CDR2 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR3 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 90% idêntica à sequência de CDR3 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR1 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 90% idêntica à sequência de CDR1 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897, e uma sequência de CDR2 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 90% idêntica à sequência de CDR2 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897, e uma sequência de CDR3 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 90% idêntica à sequência de CDR3 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897. Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem uma sequência de CDR1 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 95% idêntica à sequência de CDR1 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR2 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 95% idêntica à sequência de CDR2 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR3 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 95% idêntica à sequência de CDR3 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR1 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 95% idêntica à sequência de CDR1 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897, e uma sequência de CDR2 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 95% idêntica à se-

quência de CDR2 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897, e uma sequência de CDR3 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 95% idêntica à sequência de CDR3 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897.

[0037] A invenção também fornece uma formulação que compreende:

i. um anticorpo monoclonal anti-RSV que tem uma sequência de CDR1 de região variável de cadeia pesada que se difere em não mais que 1 aminoácido da sequência de CDR1 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR2 de região variável de cadeia pesada que se difere em não mais que 1 aminoácido da sequência de CDR2 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR3 de região variável de cadeia pesada que se difere em não mais que 1 aminoácido da sequência de CDR3 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR1 de região variável de cadeia leve que se difere em não mais que 1 aminoácido da sequência de CDR1 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897, e uma CDR2 de região variável de cadeia leve que se difere em não mais que 1 aminoácido da sequência de CDR2 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897, e uma sequência de CDR3 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que se difere em não mais que 1 aminoácido da sequência de CDR3 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897;

ii. um excipiente iônico (por exemplo, um sal) conforme definido em qualquer lugar no presente documento;

iii. um açúcar conforme definido em qualquer lugar no presente documento;

iv. um ou mais tampões conforme definido em qualquer lugar no presente documento; e

v. opcionalmente um tensoativo conforme definido em qualquer lugar no presente documento em que o anticorpo monoclonal está presente a uma concentração de cerca de 50 mg/ml ou maior (por exemplo, cerca de 50 mg/ml a cerca de 200 mg/ml) e o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 50 a cerca de 150 mM e a formulação tem um pH de cerca de 5,5 a cerca de 7,5.

[0038] A invenção também fornece uma formulação que compreende:

- i. um anticorpo monoclonal anti-RSV que tem as 6 CDRs de MEDI 8897;
- ii. um excipiente iônico (por exemplo, um sal) conforme definido em qualquer lugar no presente documento;
- iii. um açúcar conforme definido em qualquer lugar no presente documento;
- iv. um ou mais tampões conforme definido em qualquer lugar no presente documento; e

v. opcionalmente um tensoativo conforme definido em qualquer lugar no presente documento em que o anticorpo monoclonal está presente a uma concentração de cerca de 50 mg/ml ou maior (por exemplo, cerca de 50 mg/ml a cerca de 200 mg/ml) e o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 50 a cerca de 150 mM e a formulação tem um pH de cerca de 5,5 a cerca de 7,5.

[0039] A invenção refere-se a uma formulação que compreende:

- i. um anticorpo monoclonal anti-RSV que tem as sequências VH e VL de MEDI 8897;
- ii. um excipiente iônico (por exemplo, um sal) conforme definido em qualquer lugar no presente documento;
- iii. um açúcar conforme definido em qualquer lugar no pre-

sente documento;

iv. um ou mais tampões conforme definido em qualquer lugar no presente documento; e

v. opcionalmente um tensoativo conforme definido em qualquer lugar no presente documento

em que o anticorpo monoclonal está presente a uma concentração de cerca de 50 mg/ml ou maior e o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 50 a cerca de 150 mM e a formulação tem um pH de cerca de 5,5 a cerca de 7,5.

[0040] A invenção refere-se a uma formulação que compreende:

i. um anticorpo monoclonal anti-RSV que tem as sequências de cadeia leve e pesada de comprimento total de MEDI 8897;

ii. um excipiente iônico (por exemplo, um sal) conforme definido em qualquer lugar no presente documento;

iii. um açúcar conforme definido em qualquer lugar no presente documento;

iv. um ou mais tampões conforme definido em qualquer lugar no presente documento; e

v. opcionalmente um tensoativo conforme definido em qualquer lugar no presente documento

em que o anticorpo monoclonal está presente a uma concentração de cerca de 50 mg/ml ou maior (por exemplo, cerca de 50 mg/ml a cerca de 200 mg/ml) e o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 50 a cerca de 150 mM e a formulação tem um pH de cerca de 5,5 a cerca de 7,5.

[0041] A invenção refere-se a uma formulação que compreende:

i. anticorpo monoclonal anti-RSV MEDI 8897;

ii. um excipiente iônico (por exemplo, um sal) conforme definido em qualquer lugar no presente documento;

iii. um açúcar conforme definido em qualquer lugar no pre-

sente documento;

iv. um ou mais tampões conforme definido em qualquer lugar no presente documento; e

v. opcionalmente um tensoativo conforme definido em qualquer lugar no presente documento

em que o anticorpo monoclonal está presente a uma concentração de cerca de 50 mg/ml ou maior (por exemplo, cerca de 50 mg/ml a cerca de 200 mg/ml) e o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 50 a cerca de 150 mM e a formulação tem um pH de cerca de 5,5 a cerca de 7,5.

[0042] A invenção refere-se a uma formulação que compreende:

- i. um anticorpo monoclonal anti-RSV;
- ii. cloridrato de arginina;
- iii. sacarose;
- iv. mono-hidrato de L-histidina/cloridrato de L-histidina; e
- v. polissorbato-80

em que o anticorpo monoclonal está presente a uma concentração de cerca de 50 mg/ml ou maior (por exemplo, cerca de 50 mg/ml a cerca de 200 mg/ml) e o cloridrato de arginina está presente a uma concentração de cerca de 50 a cerca de 150 mM e a formulação tem um pH de cerca de 5,5 a cerca de 7,5. Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal de RSV tem as 6 CDRs de MEDI 8897. Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal de RSV tem as sequências VH e VL de MEDI 8897. Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal de RSV tem as sequências de cadeia leve e pesada de comprimento total de MEDI 8897. Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal de RSV é MEDI 8897.

[0043] A invenção refere-se a uma formulação que compreende:

- i. um anticorpo monoclonal anti-RSV;
- ii. cloridrato de arginina;

- iii. sacarose;
- iv. mono-hidrato de L-histidina/cloridrato de L-histidina; e
- v. polissorbato-80

em que o anticorpo monoclonal está presente a uma concentração de cerca de 100 mg/ml e o cloridrato de arginina está presente a uma concentração de cerca de 80 mM e a formulação tem um pH de cerca de 6,0. A sacarose tem, de preferência, uma concentração de cerca de 120 mM. O mono-hidrato de L-histidina/cloridrato de L-histidina tem, de preferência, uma concentração de cerca de 30 mM. O polissorbato tem, de preferência, uma concentração de entre 0,02% e 0,04%, mais preferencialmente, a concentração é de 0,02%. Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal de RSV tem as 6 CDRs de MEDI 8897. Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal de RSV tem as sequências VH e VL de MEDI 8897. Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal de RSV tem as sequências de cadeia leve e pesada de comprimento total de MEDI 8897. Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal de RSV é MEDI 8897.

[0044] As formulações descritas no presente documento também podem incluir um ou mais excipientes adicionais, incluindo, por exemplo, um ou mais açúcares, sais, aminoácidos, polióis, agentes quelantes, emulsificantes e/ou conservantes.

[0045] As formulações da invenção são, de preferência, formulações farmacêuticas.

[0046] A presente invenção refere-se a um anticorpo monoclonal isolado que tem sequências de CDR de cadeia leve: CDR-L1 de SEQ ID NO: 3, CDR-L2 de SEQ ID NO: 4, CDR-L3 de SEQ ID NO: 5 e sequências de CDR de cadeia pesada: CDR-H1 de SEQ ID NO: 6, CDR-H2 de SEQ ID NO: 7, CDR-H3 de SEQ ID NO: 8. A presente invenção refere-se a um anticorpo monoclonal isolado que tem uma sequência de região variável de cadeia leve de SEQ ID NO: 9 e uma sequência

de região variável de cadeia pesada de SEQ ID NO: 10. A presente invenção refere-se a um anticorpo monoclonal isolado que tem as três CDRs de sequência de região variável de cadeia leve de SEQ ID NO: 9 e as três CDRs de sequência de região variável de cadeia pesada de SEQ ID NO: 10. A presente invenção refere-se a um anticorpo monoclonal isolado que tem uma sequência de cadeia leve de SEQ ID NO: 1 e uma sequência de cadeia pesada de SEQ ID NO: 2. Preferencialmente, o anticorpo é um anticorpo IgG1. A presente invenção refere-se a anticorpos monoclonais da invenção e inovadores *per se* com base no anticorpo monoclonal MEDI-8897 da invenção e inovador, conforme revelado no presente documento. A presente invenção refere-se a um hibridoma com capacidade para expressar um anticorpo monoclonal isolado de acordo com a presente invenção. A presente invenção refere-se a um ácido nucleico que codifica um anticorpo monoclonal isolado de acordo com a presente invenção. A presente invenção refere-se a um vetor de expressão que compreende um ácido nucleico de acordo com a presente invenção. A presente invenção refere-se a uma célula hospedeira que compreende um vetor de expressão de acordo com a presente invenção. A presente invenção refere-se a um processo para produzir de modo recombinante um anticorpo monoclonal isolado de acordo com a presente invenção que compreende cultivar a célula hospedeira sob condições de modo que o anticorpo seja expresso. A presente invenção refere-se a um anticorpo monoclonal isolador conforme definido no presente documento para uso como um medicamento. A presente invenção refere-se a um anticorpo monoclonal isolado conforme definido no presente documento para uso no tratamento de uma doença. A presente invenção refere-se a um método para tratar uma doença em um sujeito que compreende administrar um anticorpo monoclonal isolado conforme definido no presente documento ao sujeito. A presente invenção refere-se a uma composição farma-

cêutica que compreende um anticorpo monoclonal isolado conforme definido no presente documento. A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica conforme definido no presente documento para uso como um medicamento. A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica conforme definido no presente documento para uso no tratamento de uma doença. A presente invenção refere-se a um método para tratar uma doença em um sujeito que compreende administrar uma composição farmacêutica conforme definido no presente documento ao sujeito.

[0047] A presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica conforme descrito em qualquer lugar no presente documento para uso como um medicamento.

[0048] A presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica conforme descrito em qualquer lugar no presente documento para uso no tratamento ou prevenção de uma doença.

[0049] A presente invenção refere-se a um método para tratar ou prevenir uma doença em um sujeito que compreende administrar uma formulação farmacêutica conforme descrito em qualquer lugar no presente documento ao sujeito. Também são fornecidos no presente documento métodos para tratar ou prevenir uma doença em um sujeito mediante a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação farmacêutica conforme descrito em qualquer lugar no presente documento ao sujeito.

[0050] Em uma modalidade, o sujeito é um ser humano. Em uma modalidade, o sujeito é um ser humano com menos de 2 anos de idade. Em uma modalidade, o sujeito é um bebê prematuro com menos de 6 semanas de idade.

[0051] Em uma modalidade, a doença é uma doença do trato respiratório inferior.

[0052] Em uma modalidade, a doença é uma infecção por RSV.

BREVES DESCRIÇÕES DAS FIGURAS

[0053] A Figura 1 mostra a tradução e sequência de nucleotídeos de cadeia pesada de MEDI8897.

[0054] A Figura 2 mostra a tradução e sequência de nucleotídeos de cadeia leve de MEDI8897.

[0055] A Figura 3 mostra a estabilidade de formulação de MEDI8897 em um período de 3 meses a 5°C, 25°C e 40°C.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0056] Devido ao fato de que vários anticorpos monoclonais possuem um pI que é próximo ao pH fisiológico, isto é, o pH geralmente desejado para administração humana, ocorrem dificuldades na formulação desses anticorpos monoclonais. Para tais anticorpos monoclonais, pela primeira vez, a presente invenção refere-se a motivação para formular esses anticorpos "difíceis" como produtos farmacêuticos. Antes da presente invenção, tais anticorpos poderiam ter sido dispensados de serem considerados como candidatos de fármaco devido à falta de uma estratégia de formulação adequada para formular em uma concentração comercialmente útil e dentro de uma faixa de pH comercialmente útil.

[0057] A presente invenção refere-se a uma nova formulação de anticorpo monoclonal. Adequadamente, a formulação tem um pH que está dentro de 1,0 unidade de pH abaixo do ponto isoelétrico do anticorpo monoclonal.

[0058] A invenção refere-se a uma formulação que compreende: (i) um anticorpo monoclonal anti-RSV; e (ii) um excipiente iônico (por exemplo, um sal); em que o anticorpo monoclonal está presente a uma concentração de cerca de 50 mg/ml ou maior e o excipiente iônico está presente a uma concentração entre 50 e 150 mM e a formulação tem um pH de cerca de 5,5 a cerca de 7,5.

[0059] A invenção refere-se a adicionalmente uma formulação que

compreende: (i) um anticorpo monoclonal anti-RSV; e (ii) um excipiente iônico (por exemplo, um sal); em que o anticorpo monoclonal está presente a uma concentração de cerca de 50 mg/ml ou maior (por exemplo, cerca de 50 mg/ml a cerca de 200 mg/ml) e o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 50 a cerca de 150 mM e a formulação tem um pH de cerca de 5,5 a cerca de 7,5; e em que a taxa de agregação do anticorpo monoclonal na formulação é reduzida em comparação com a taxa de agregação do mesmo anticorpo na mesma formulação, mas sem um excipiente iônico.

[0060] A taxa de agregação pode ser medida de acordo com técnicas-padrão conforme descrito no presente documento. Surpreendentemente, as formulações de acordo com a presente invenção foram mostradas como tendo boa estabilidade e autoagregação diminuída, por exemplo, como exibindo $\leq 2,0\%$ de agregação quando armazenadas à temperatura ambiente durante 3 meses. A presente invenção refere-se a, dessa forma, o uso de um excipiente iônico em uma formulação de anticorpo com o propósito de aumentar a estabilidade do anticorpo na formulação. A presente invenção refere-se a adicionalmente o uso de um excipiente iônico em uma formulação de anticorpo com o propósito de diminuir a autoagregação do anticorpo na formulação.

Anticorpo

[0061] As formulações da presente invenção são particularmente úteis para anticorpos anti-RSV que têm um pI baixo ou neutro, por exemplo, na faixa de cerca de pH 5,5 a cerca de pH 7,5, cerca de pH 6,0 a cerca de pH 7,5, cerca de pH 6,3 a cerca de pH 7,5 ou cerca de pH 6,4 a cerca de pH 7,5. O pI de um anticorpo pode ser medido de acordo com técnicas-padrão, por exemplo, por focalização isoelétrica capilar (cIEF). A invenção refere-se a uma formulação que compreende: (i) um anticorpo monoclonal que tem um pI baixo ou neutro; e (ii)

um excipiente iônico; em que o anticorpo monoclonal está presente a uma concentração de cerca de 50 mg/ml ou maior (por exemplo, cerca de 50 mg/ml a cerca de 200 mg/ml) e o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 50 a cerca de 150 mM e a formulação tem um pH de cerca de 5,5 a cerca de 7,5. A invenção, dessa forma, fornece adicionalmente uma formulação que compreende: (i) um anticorpo monoclonal que tem um pI baixo ou neutro; e (ii) um excipiente iônico; em que o anticorpo monoclonal está presente a uma concentração de cerca de 50 mg/ml ou maior e o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 50 a cerca de 150 mM e a formulação tem um pH de cerca de 5,5 a cerca de 7,5; e em que a taxa de agregação do anticorpo monoclonal na formulação é reduzida em comparação com a taxa de agregação do mesmo anticorpo na mesma formulação, mas sem um excipiente iônico.

[0062] Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal tem um pI na faixa de pH 6,4 a pH 7,5.

[0063] Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal é um anticorpo monoclonal IgG1 ou IgG4. Com a maior preferência, o anticorpo monoclonal é um anticorpo monoclonal IgG1. A invenção refere-se a uma formulação que compreende: (i) um anticorpo monoclonal anti-RSV IgG1 que tem um pI baixo ou neutro; e (ii) um excipiente iônico; em que o anticorpo monoclonal está presente a uma concentração de cerca de 50 mg/ml ou maior (por exemplo, cerca de 50 mg/ml a cerca de 200 mg/ml) e o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 50 a cerca de 150 mM e a formulação tem um pH de cerca de 5,5 a cerca de 7,5. A invenção, dessa forma, fornece adicionalmente uma formulação que compreende: (i) um anticorpo monoclonal IgG1 que tem um pI baixo ou neutro; e (ii) um excipiente iônico; em que o anticorpo monoclonal está presente a uma concentração de cerca de 50 mg/ml ou maior (por exemplo, cerca de 50 mg/ml a cerca de

200 mg/ml) e o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 50 a cerca de 150 mM e a formulação tem um pH de cerca de 5,5 a cerca de 7,5; e em que a taxa de agregação do anticorpo monoclonal na formulação é reduzida em comparação com a taxa de agregação do mesmo anticorpo na mesma formulação, mas sem um excipiente iônico.

[0064] A invenção está particularmente relacionada a formulações que compreendem anticorpo MEDI-8897 ou variantes do mesmo. Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem uma sequência de CDR1 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 70% idêntica à sequência de CDR1 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR2 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 70% idêntica à sequência de CDR2 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR3 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 70% idêntica à sequência de CDR3 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR1 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 70% idêntica à sequência de CDR1 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897, e uma sequência de CDR2 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 70% idêntica à sequência de CDR2 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897, e uma sequência de CDR3 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 70% idêntica à sequência de CDR3 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897.

[0065] Em uma outra modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem uma sequência de CDR1 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 80% idêntica à

sequência de CDR1 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR2 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 80% idêntica à sequência de CDR2 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR3 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 80% idêntica à sequência de CDR3 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR1 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 80% idêntica à sequência de CDR1 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897, e uma sequência de CDR2 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 80% idêntica à sequência de CDR2 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897, e uma sequência de CDR3 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 80% idêntica à sequência de CDR3 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897.

[0066] Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem uma sequência de CDR1 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 90% idêntica à sequência de CDR1 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR2 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 90% idêntica à sequência de CDR2 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR3 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 90% idêntica à sequência de CDR3 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR1 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 90% idêntica à sequência de CDR1 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897, e uma sequência de CDR2 de região variável de cadeia leve que compreende

uma sequência que é pelo menos 90% idêntica à sequência de CDR2 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897, e uma sequência de CDR3 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 90% idêntica à sequência de CDR3 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897.

[0067] Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem uma sequência de CDR1 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 95% idêntica à sequência de CDR1 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR2 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 95% idêntica à sequência de CDR2 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR3 de região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 95% idêntica à sequência de CDR3 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR1 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 95% idêntica à sequência de CDR1 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897, e uma sequência de CDR2 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 95% idêntica à sequência de CDR2 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897, e uma sequência de CDR3 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 95% idêntica à sequência de CDR3 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897.

[0068] Em uma outra modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem uma sequência de CDR1 de região variável de cadeia pesada que se difere em não mais que 1 aminoácido da sequência de CDR1 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR2 de região variável de cadeia pesada que se difere em não mais que 1 aminoácido da sequência de CDR2 de região vari-

ável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR3 de região variável de cadeia pesada que se difere em não mais que 1 aminoácido da sequência de CDR3 de região variável de cadeia pesada de MEDI 8897, e uma sequência de CDR1 de região variável de cadeia leve que se difere em não mais que 1 aminoácido da sequência de CDR1 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897, e uma CDR2 de região variável de cadeia leve que se difere em não mais que 1 aminoácido da sequência de CDR2 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897, e uma sequência de CDR3 de região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que se difere em não mais que 1 aminoácido da sequência de CDR3 de região variável de cadeia leve de MEDI 8897.

[0069] Em uma outra modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem as 6 CDRs de MEDI 8897.

[0070] Em uma outra modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem as 6 CDRs de MEDI 8897 em combinação com 70% de identidade com as sequências de região *framework* de MEDI 8897.

[0071] Em uma outra modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem as 6 CDRs de MEDI 8897 em combinação com 80% de identidade com as sequências de região *framework* de MEDI 8897.

[0072] Em uma outra modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem as 6 CDRs de MEDI 8897 em combinação com 90% de identidade com as sequências de região *framework* de MEDI 8897.

[0073] Em uma outra modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem as 6 CDRs de MEDI 8897 em combinação com 95% de identidade com as sequências de região *framework* de MEDI 8897.

[0074] Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem as 6 CDRs de MEDI 8897 em combinação com as alterações para a região de cadeia pesada de MEDI 8897 selecionadas dentre aquelas mostradas abaixo na Tabela 1:

Posição Relativa à SEQ ID NO. 2	Aminoácido
28	P
30	R
31	N
37	L
61	A
81	I
82	H
84	I
106	T

[0075] Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem as 6 CDRs de MEDI 8897 em combinação com as alterações para a região de cadeia pesada de MEDI 8897 selecionadas dentre aquelas mostradas abaixo na Tabela 2:

Posição Relativa à SEQ ID NO. 2	Aminoácido
28	P
30	R
31	N
61	A
106	T

[0076] Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem as 6 CDRs de MEDI 8897 em combinação com as alterações para a região de cadeia pesada de MEDI 8897 selecionadas dentre aquelas mostradas abaixo na Tabela 3:

Posição Relativa à SEQ ID NO. 2	Aminoácido
28	P
30	R
31	N
45	L
61	A
106	T

[0077] Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem

as 6 CDRs de MEDI 8897 em combinação com as alterações para a região de cadeia pesada de MEDI 8897 selecionadas dentre aquelas mostradas abaixo na Tabela 4:

Posição Relativa à SEQ ID NO. 2	Aminoácido
19	K
23	K
28	T
29	F
30	S
31	N
45	L
61	A
106	T

[0078] Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem as 6 CDRs de MEDI 8897 em combinação com as alterações para a região de cadeia pesada de MEDI 8897 selecionadas dentre aquelas mostradas abaixo na Tabela 5:

Posição Relativa à SEQ ID NO. 2	Aminoácido
28	P
106	T

[0079] Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem as 6 CDRs de MEDI 8897 em combinação com as alterações para a região de cadeia pesada de MEDI 8897 selecionadas dentre aquelas mostradas abaixo na Tabela 6:

Posição Relativa à SEQ ID NO. 2	Aminoácido
28	P
106	T
109	R

[0080] Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem as 6 CDRs de MEDI 8897 em combinação com as alterações para a região de cadeia pesada de MEDI 8897 selecionadas dentre aquelas mostradas abaixo na Tabela 7:

Posição Relativa à SEQ ID NO. 2	Aminoácido
19	K
23	K
77	S
82	H
98	R
106	T

[0081] Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem as 6 CDRs de MEDI 8897 em combinação com as alterações para a região de cadeia pesada de MEDI 8897 selecionadas dentre aquelas mostradas abaixo na Tabela 8:

Posição Relativa à SEQ ID NO. 2	Aminoácido
19	K
23	K
82	H
106	T

[0082] Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem as 6 CDRs de MEDI 8897 em combinação com as alterações para a região de cadeia pesada de MEDI 8897 selecionadas dentre aquelas mostradas abaixo na Tabela 9:

Posição Relativa à SEQ ID NO. 2	Aminoácido
19	K
23	K
77	S
106	T

[0083] Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem as 6 CDRs de MEDI 8897 em combinação com as alterações para a região de cadeia pesada de MEDI 8897 selecionadas dentre aquelas mostradas abaixo na Tabela 10:

Posição Relativa à SEQ ID NO. 2	Aminoácido
19	K
23	K

Posição Relativa à SEQ ID NO. 2	Aminoácido
77	S
82	H
106	T

[0084] Em uma outra modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem as sequências VH e VL de MEDI 8897.

[0085] Preferencialmente, o anticorpo é um anticorpo IgG1.

[0086] Preferencialmente, o anticorpo monoclonal anti-RSV definido em qualquer lugar no presente documento tem uma sequência de CDR3 de região variável de cadeia pesada ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO: 8).

[0087] Em uma modalidade do anticorpo monoclonal anti-RSV definido em qualquer lugar no presente documento, a CDR3 da cadeia pesada não compreende a sequência ETALVVSTTYLPHYFDN. Preferencialmente, quaisquer sequências de CDR3 de região variável de cadeia pesada variantes (isto é, variantes de SEQ ID NO: 8) no anticorpo monoclonal anti-RSV definido em qualquer lugar no presente documento retêm E na posição marcada com *: ETALVVS*TYLPHYFDN. Preferencialmente, quaisquer sequências de CDR3 de região variável de cadeia pesada variantes (isto é, variantes de SEQ ID NO: 8) no anticorpo monoclonal anti-RSV definido em qualquer lugar no presente documento não têm T na posição marcada com *: ETALVVS*TYLPHYFDN.

[0088] Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem uma região Fc modificada em que um ou mais aminoácidos foram inseridos, deletados ou substituídos a fim de aumentar a meia-vida do anticorpo. Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem três substituições de aminoácido (M252Y/S254T/T256E; chamadaYTE) na região CH2 do domínio Fc.

[0089] Em uma outra modalidade, o anticorpo monoclonal anti-RSV tem as sequências de cadeia leve e pesada de comprimento total

de MEDI 8897. Os anticorpos anti-RSV incluem partes funcionais de anticorpo, por exemplo, anticorpos ou fragmentos de ligação a antígeno, variantes ou derivados dos mesmos. Os anticorpos anti-RSV incluem adicionalmente, porém sem limitação, anticorpos de cadeia única policlonais, monoclonais, humanos, humanizados ou quiméricos, anticorpos biespecíficos, fragmentos de ligação a epítopo, por exemplo, Fab, Fab' e F(ab')₂, Fd, Fvs, Fvs de cadeia única (scFv), anticorpos de cadeia única, Fvs ligados por dissulfeto (sdFv), fragmentos que compreendem um domínio VL ou VH, fragmentos produzidos por uma biblioteca de expressão de Fab. As moléculas scFv são conhecidas na técnica e são descritas, por exemplo, na patente nº US 5.892.019. As moléculas de anticorpo ou imunoglobulina abrangidas por esta revelação podem ser de qualquer tipo (por exemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY), classe (por exemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2) ou subclasse de molécula de imunoglobulina.

Concentração de anticorpo

[0090] Adequadamente, o anticorpo monoclonal está presente nas formulações descritas no presente documento a uma concentração de cerca de 50 mg/ml a cerca de 300 mg/ml, cerca de 50 mg/ml a cerca de 200 mg/ml, cerca de 100 mg/ml a cerca de 200 mg/ml, cerca de 100 mg/ml a cerca de 165 mg/ml, cerca de 100 mg/ml a cerca de 150 mg/ml, ou cerca de 50 mg/ml, cerca de 75 mg/ml, cerca de 100 mg/ml, cerca de 105 mg/ml, cerca de 110 mg/ml, cerca de 115 mg/ml, cerca de 120 mg/ml, cerca de 125 mg/ml, cerca de 130 mg/ml, cerca de 135 mg/ml, cerca de 140 mg/ml, cerca de 145 mg/ml, cerca de 150 mg/ml, cerca de 155 mg/ml, cerca de 160 mg/ml, cerca de 165 mg/ml, cerca de 170 mg/ml, cerca de 175 mg/ml, cerca de 180 mg/ml, cerca de 185 mg/ml, cerca de 190 mg/ml, cerca de 195 mg/ml, ou cerca de 200 mg/ml, incluindo valores e faixas dentro dessas faixas.

[0091] Adequadamente, o anticorpo monoclonal está presente nas

formulações descritas no presente documento a uma concentração de cerca de 100 mg/ml a cerca de 165 mg/ml. Adequadamente, o anticorpo monoclonal está presente nas formulações descritas no presente documento a uma concentração de cerca de 100 mg/ml.

pH

[0092] Adequadamente, as formulações descritas no presente documento têm um pH na faixa de cerca de pH 5,5 a cerca de pH 6,5 a fim de fornecer estabilidade química ideal ou quase ideal (hidrólise, desamidação, isomerização). Em uma modalidade, as formulações descritas no presente documento têm um pH na faixa de cerca de pH 5,7 a cerca de pH 6,3. Em uma modalidade, as formulações descritas no presente documento têm um pH na faixa de cerca de pH 5,7 a cerca de pH 6,1. As formulações preferenciais têm um pH de cerca de 5,8. Outras formulações preferenciais têm um pH de cerca de 6,0.

[0093] Adequadamente, as formulações descritas no presente documento têm um pH na faixa de cerca de pH 5,5 a cerca de pH 6,0, cerca de pH 5,7 a cerca de pH 6,0, cerca de pH 5,5, cerca de pH 5,6, cerca de pH 5,7, cerca de pH 5,8, cerca de pH 5,9, cerca de pH 6,0, cerca de pH 6,1, cerca de pH 6,2, cerca de pH 6,3, cerca de pH 6,4 ou cerca de pH 6,5. Em modalidades, o pH das formulações fornecidas no presente documento é de 5,7 a 6,0, mais adequadamente, as formulações têm um pH de cerca de 5,8.

[0094] Um pH de formulação próximo a cerca de pH 7,4 também pode ser desejável para tolerabilidade de local de injeção.

Excipiente iônico

[0095] Os excipientes iônicos exemplificadores para uso nas formulações incluem sais e aminoácidos carregados. O excipiente iônico poderia compreender uma combinação de um sal e aminoácido carregado.

[0096] Os aminoácidos carregados exemplificadores incluem argi-

nina e lisina.

[0097] Os sais exemplificadores incluem sais de aminoácidos carregados, por exemplo, sais de succinato, acetato e sulfato de arginina e lisina.

[0098] Adicionalmente, os sais exemplificadores são aqueles descritos no presente documento incluindo, porém sem limitação, cloreto de sódio, bem como outros sais com sódio, potássio, cálcio, magnésio e similares, como cloretos, carbonatos, sulfatos, acetatos, gluconatos, lactatos, malatos e outros auxiliares e similares que são comuns no campo de administração parenteral. Adequadamente, o sal é selecionado dentre cloreto de sódio (NaCl), cloridrato de lisina e cloridrato de arginina. Em uma modalidade, o sal é NaCl. Em uma outra modalidade, o sal é cloridrato de arginina.

[0099] A concentração do excipiente iônico, adequadamente sal, nas formulações farmacêuticas descritas no presente documento se situa, em geral, na faixa de cerca de 50 mM a cerca de 300 mM, mais adequadamente, cerca de 50 mM a cerca de 200 mM, cerca de 50 mM a cerca de 150 mM, cerca de 50 mM a cerca de 100 mM, cerca de 60 mM a cerca de 80 mM, cerca de 50 mM, cerca de 55 mM, cerca de 60 mM, cerca de 65 mM, cerca de 70 mM, cerca de 75 mM, cerca de 80 mM, cerca de 85 mM, cerca de 90 mM, cerca de 95 mM ou cerca de 100 mM, incluindo quaisquer faixas ou valores dentro dessas faixas. Em uma modalidade, o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 50 mM a cerca de 125 mM.

[00100] Em uma modalidade, o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 50 mM a cerca de 100 mM.

[00101] Em uma modalidade, o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 75 mM a cerca de 100 mM.

[00102] Em modalidades adequadas, o sal é NaCl, por exemplo, a uma concentração de cerca de 50 mM a cerca de 100 mM, adequa-

damente a uma concentração de cerca de 70 mM.

[00103] Em modalidades adequadas, o sal é cloridrato de arginina, por exemplo, a uma concentração de cerca de 50 mM a cerca de 100 mM, adequadamente a uma concentração de cerca de 80 mM.

Tampões

[00104] As formulações descritas no presente documento compreendem, adequadamente, um ou mais tampões. Como usado no presente documento, "tampão" se refere a um excipiente para manter o pH de uma formulação. Os tampões exemplificadores para uso nas formulações fornecidas no presente documento incluem, porém sem limitação, histidina, cloridrato de histidina (histidina HCl), succinato de sódio, acetato de sódio, acetato de sódio/ácido acético, fosfato de sódio, citrato, fosfato, succinato, glicina e acetato. Em uma modalidade, o tampão para uso nas formulações descritas no presente documento é acetato de sódio/ácido acético. Em uma modalidade, o um ou mais tampões são um tampão que compreende histidina. Em uma modalidade, o um ou mais tampões são selecionados dentre um tampão que compreende succinato de histidina, acetato de histidina, citrato de histidina, cloreto de histidina ou sulfato de histidina. Em uma modalidade, o um ou mais tampões são histidina, cloridrato de histidina ou uma combinação dos mesmos (histidina/cloridrato de histidina). Em uma modalidade, o um ou mais tampões são mono-hidrato de L-histidina/cloridrato de L-histidina.

[00105] A concentração de um tampão, adequadamente, acetato de sódio/ácido acético, nas formulações farmacêuticas descritas no presente documento se situa, em geral, na faixa de cerca de 10 mM a cerca de 100 mM, mais adequadamente, cerca de 15 mM a cerca de 80 mM, cerca de 25 mM a cerca de 75 mM, cerca de 30 mM a cerca de 60 mM, cerca de 40 mM a cerca de 60 mM, cerca de 40 mM a cerca de 50 mM, cerca de 15 mM, cerca de 20 mM, cerca de 25 mM, cer-

ca de 30 mM, cerca de 35 mM, cerca de 40 mM, cerca de 45 mM, cerca de 50 mM, cerca de 55 mM, cerca de 60 mM, cerca de 65 mM, cerca de 70 mM ou cerca de 75 mM, incluindo quaisquer faixas ou valores dentro dessas faixas.

[00106] Em uma modalidade, o um ou mais tampões são monohidrato de L-histidina/cloridrato de L-histidina, por exemplo, a uma concentração de cerca de 10 mM a cerca de 50 mM, adequadamente a uma concentração de cerca de 30 mM.

[00107] O pH do tampão se situa, de preferência, na faixa de pH 5,5 a pH 6,0.

[00108] Será compreendido que um tampão pode, por si mesmo, ser um excipiente iônico. Dessa forma, em uma modalidade, o tampão é o excipiente iônico. Nessa modalidade, a concentração do tampão deve ser acima de 50 mM, isto é, alinhada com a concentração do excipiente iônico revelado no presente documento. As concentrações preferenciais para o tampão nessa modalidade são conforme discutido em qualquer lugar no presente documento em relação ao excipiente iônico.

[00109] De outro modo, em uma modalidade, o excipiente iônico também age como um tampão na formulação. Nessa modalidade, um tampão adicional pode ou não estar presente.

Açúcares e Tensoativos

[00110] As formulações descritas no presente documento compreendem adequadamente um açúcar, por exemplo, porém sem limitação, trealose, lactose, manitol, melibiose, melezitose, rafinose, manotriose, estaquiose e sacarose. Em outras modalidades, um poliol como álcoois de açúcar de peso molecular mais alto ou tri-hídricos, por exemplo, glicerina, dextrano, eritritol, glicerol, arabitól, xilitol, sorbitol, e manitol, pode ser usado. Os exemplos de açúcares redutores incluem, porém sem limitação, glicose, maltose, maltulose, iso-maltulose e lac-

tulose. Os exemplos de açúcares não redutores incluem, porém sem limitação, trealose, glicosídeos não redutores de compostos poliídricos selecionados dentre álcoois de açúcar e outros poliálcoois de cadeia linear. Os exemplos de álcoois de açúcar incluem, porém sem limitação, monoglicosídeos, compostos obtidos mediante a redução de dissacarídeos como lactose, maltose, lactulose e maltulose. O grupo secundário glicosídico pode ser glicosídico ou galactosídico. Os exemplos adicionais de álcoois de açúcar incluem, porém sem limitação, glucitol, maltitol, lactitol e iso-maltulose. Em uma modalidade, o açúcar é selecionado dentre o grupo que consiste em trealose, lactose, manitol, rafinose e sacarose. Em modalidades específicas, trealose é usada como um açúcar nas formulações descritas no presente documento. Em modalidades específicas, a sacarose é usada como um açúcar nas formulações descritas no presente documento.

[00111] Adequadamente, a quantidade de açúcar, por exemplo, trealose, em uma formulação descrita no presente documento é de cerca de 1% (p/v) a cerca de 10% (p/v). Exceto onde especificado em contrário, a porcentagem de um componente (%) usada no presente documento indica uma % em peso/volume (p/v). Em modalidades exemplificadoras, a quantidade de açúcar em uma formulação farmacêutica descrita no presente documento é de cerca de 1% (p/v) a cerca de 8% (p/v), cerca de 2% (p/v) a cerca de 6% (p/v), cerca de 2% (p/v) a cerca de 5% (p/v), cerca de 3% (p/v) a cerca de 5% (p/v), cerca de 1% (p/v), cerca de 2% (p/v), cerca de 3% (p/v), cerca de 4% (p/v), cerca de 5% (p/v), cerca de 6% (p/v), cerca de 7% (p/v), cerca de 8% (p/v), cerca de 9% (p/v) ou cerca de 10% (p/v), incluindo quaisquer valores e faixas dentro dessas faixas.

[00112] As formulações descritas no presente documento compreendem adequadamente um tensoativo.

[00113] O termo "tensoativo", como usado no presente documento,

se refere a substâncias orgânicas que têm estruturas anfipáticas; ou seja, são compostas de grupos de tendências de solubilidade opostas, tipicamente uma cadeia de hidrocarboneto solúvel em óleo e um grupo iônico solúvel em água. Os tensoativos podem ser classificados, dependendo da carga da porção química ativa de superfície, em tensoativos aniônicos, catiônicos e não iônicos. Os tensoativos são muitas vezes usados como agentes de umidificação, emulsificação, solubilização e dispersão para diversas formulações farmacêuticas e preparações de materiais biológicos. Os tensoativos farmaceuticamente aceitáveis como polissorbatos (por exemplo, polissorbatos 20, 40, 60 ou 80); polioxâmeros (por exemplo, poloxâmero 188); Triton; octil glicosídeo de sódio; lauril-, miristil-, linoleil- ou estearil-sulfobetaina; lauril-, miristil-, linoleil- ou estearil-sarcosina; linoleil-, miristil- ou cetilbetaina; lauroamidopropil-, cocamidopropil-, linoleamidopropil-, miristamidopropil-, palmidopropil- ou isostearamidopropil-betaina (por exemplo, lauroamidopropil); miristamidopropil-, palmidopropil- ou isostearamidopropil-dimetilamina; metil cocoil-aurato de sódio ou metil oleil-aurato dissódico; e a série MONAQUA™ (Mona Industries, Inc., Paterson, N. J.), polietilglicol, polipropilglicol, e copolímeros de etileno e propileno glicol (por exemplo, Pluronic, PF68 etc.), podem ser usados nas formulações farmacêuticas descritas no presente documento. Adequadamente, o tensoativo é um polissorbato incluindo, por exemplo, polissorbato-20, polissorbato-40, polissorbato-60 e polissorbato-80. Em uma modalidade, o tensoativo é polissorbato-80.

[00114] Adequadamente, as formulações descritas no presente documento compreendem um tensoativo (adequadamente, polissorbato-80) em cerca de 0,001% a cerca de 0,5% (p/v), mais adequadamente, cerca de 0,002% a cerca de 0,1% de um tensoativo, por exemplo, cerca de 0,01% a cerca de 0,2%, cerca de 0,02% a cerca de 0,1%, cerca de 0,02% a cerca de 0,07%, cerca de 0,03% a cerca de 0,06%, cerca

de 0,04% a cerca de 0,06%, cerca de 0,02%, cerca de 0,025%, cerca de 0,03%, cerca de 0,035%, cerca de 0,04%, cerca de 0,045%, cerca de 0,05%, cerca de 0,055%, cerca de 0,060%, cerca de 0,065%, cerca de 0,07%, cerca de 0,075%, cerca de 0,08%, cerca de 0,085%, cerca de 0,09%, cerca de 0,095% ou cerca de 0,1% de um tensoativo, incluindo quaisquer faixas ou valores dentro dessas faixas.

[00115] As formulações descritas no presente documento compreendem adequadamente um tensoativo e um açúcar. As formulações descritas no presente documento compreendem adequadamente um tensoativo e um ou mais tampões. As formulações descritas no presente documento compreendem adequadamente um açúcar e um ou mais tampões. As formulações descritas no presente documento compreendem adequadamente um tensoativo, um açúcar e um ou mais tampões.

[00116] As formulações descritas no presente documento também podem incluir um ou mais excipientes adicionais, incluindo, por exemplo, um ou mais açúcares, sais, aminoácidos, polióis, agentes quelantes, emulsificantes e/ou conservantes.

Uso Farmacêutico

[00117] As formulações da invenção são, de preferência, formulações farmacêuticas. Adequadamente, as formulações farmacêuticas descritas no presente documento são "farmaceuticamente aceitáveis" e, dessa forma, atenderiam os requisitos de aprovação necessários exigidos por uma agência reguladora do governo federal ou estatal, ou listados na Farmacopeia dos EUA, Farmacopeia da Europa ou outra farmacopeia geralmente reconhecida, para que seja usadas em animais e, mais particularmente, em seres humanos.

[00118] A presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica conforme descrito em qualquer lugar no presente documento para uso como um medicamento. A presente invenção refere-se a uma for-

mulação farmacêutica conforme descrito em qualquer lugar no presente documento para uso no tratamento de uma doença. A presente invenção refere-se a um método para tratar uma doença em um sujeito que compreende administrar uma formulação farmacêutica conforme descrito em qualquer lugar no presente documento ao sujeito. Também são fornecidos no presente documento métodos para tratar um sujeito mediante a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação farmacêutica conforme descrito em qualquer lugar no presente documento ao sujeito.

[00119] Como usado no presente documento, o termo "sujeito" inclui qualquer ser humano ou animal não humano. O termo "animal não humano" inclui todos os vertebrados, por exemplo, porém sem limitação, mamíferos e não mamíferos, como primatas não humanos, carneiro, cães, gatos, cavalos, vacas, galinhas, anfíbios, répteis, etc. Em uma modalidade, o sujeito é um ser humano.

[00120] A presente invenção refere-se a um método para tratar ou prevenir uma doença em um sujeito que compreende administrar uma formulação farmacêutica conforme descrito em qualquer lugar no presente documento ao sujeito. Também são fornecidos no presente documento métodos para tratar ou prevenir uma doença em um sujeito mediante a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação farmacêutica conforme descrito em qualquer lugar no presente documento ao sujeito.

[00121] Em uma modalidade, o sujeito é um ser humano. Em uma modalidade, o sujeito é um ser humano com menos de 2 anos de idade. Em uma modalidade, o sujeito é um bebê prematuro com menos de 6 semanas de idade.

[00122] Em modalidades, a formulação é administrada a um sujeito de modo subcutâneo ou por injeção.

[00123] Adequadamente, as formulações são uma formulação líqui-

da ou uma formulação congelada.

[00124] Também são fornecidos no presente documento métodos para preparar uma formulação farmacêutica que compreende preparar uma formulação farmacêutica conforme descrito no presente documento, e adequadamente carregar a formulação farmacêutica em uma seringa para formar uma seringa pré-preenchida.

[00125] Adequadamente, as formulações farmacêuticas descritas no presente documento são preparadas em água estéril ou são res-suspensas em água estéril para injeção no volume desejado.

[00126] Em modalidades exemplificadoras, as formulações farmacêuticas têm um volume de cerca de 0,1 ml a cerca de 20,0 ml, mais adequadamente cerca de 0,5 ml a cerca de 15,0 ml, cerca de 0,5 ml a cerca de 12,0 ml, cerca de 1,0 ml a cerca de 10,0 ml, cerca de 1,0 ml a cerca de 5,0 ml, cerca de 1,0 ml a cerca de 2,0 ml ou cerca de 0,5 ml, cerca de 0,6 ml, cerca de 0,7 ml, cerca de 0,8 ml, cerca de 0,9 ml, cerca de 1,0 ml, cerca de 1,1 ml, cerca de 1,2 ml, cerca de 1,3 ml, cerca de 1,4 ml, cerca de 1,5 ml, cerca de 1,6 ml, cerca de 1,7 ml, cerca de 1,8 ml, cerca de 1,9 ml, cerca de 2,0 ml, cerca de 2,1 ml, cerca de 2,2 ml, cerca de 2,3 ml, cerca de 2,4 ml, cerca de 2,5 ml, cerca de 2,6 ml, cerca de 2,7 ml, cerca de 2,8 ml, cerca de 2,9 ml, ou cerca de 3,0 ml, incluindo quaisquer faixas ou valores dentro dessas faixas.

[00127] Enquanto em modalidades adequadas, as formulações farmacêuticas descritas no presente documento são formulações líquidas, isto é, formulações farmacêuticas preparadas em água estéril ou água para injeção (WFI), as formulações farmacêuticas também podem ser formulações congeladas ou formulações liofilizadas anteriormente.

[00128] A presente invenção também fornece uma torta liofilizada que tem capacidade para ser reconstituída com o uso apenas de água estéril em uma formulação de acordo com a invenção, conforme des-

crito no presente documento. Será compreendido que a razão de anticorpo:excipiente iônico será a mesma na torta liofilizada que na formulação pós-liofilizada. Em uma modalidade, a razão de anticorpo:excipiente iônico se situa na faixa de 450:1 a 40:1. Em que a formulação foi liofilizada, as concentrações fornecidas no presente documento para a formulação são concentrações pós-reconstituição e, dessa forma, são as concentrações no chamado "produto farmacêutico". A título de exemplo, se uma estratégia de meia-reconstituição for usada (em que metade do volume de água removida durante a liofilização é retornada durante a reconstituição), então, após a reconstituição, a concentração do anticorpo será duas vezes aquela antes da liofilização, isto é, duas vezes aquela que estava na chamada composição de "substância farmacêutica" pré-liofilização. Portanto, será compreendido que a presente invenção refere-se a adicionalmente uma composição com capacidade para ser liofilizada para formar uma torta liofilizada, em que a torta liofilizada tem capacidade para ser reconstituída com o uso apenas de água estéril em uma formulação de acordo com a invenção, conforme descrito no presente documento. As estratégias de reconstituição adequadas serão conhecidas pelos versados na técnica. Em modalidades, é desejável preparar formulações congeladas fornecendo-se uma formulação farmacêutica líquida, conforme descrito no presente documento, e congelando-se a formulação sob condições adequadas. Por exemplo, as formulações congeladas podem ser fornecidas mediante o congelamento das formulações líquidas a menos que 0 °C, mais adequadamente, a cerca de -20 °C, cerca de -40 °C, cerca de -60 °C, ou adequadamente a cerca de -80 °C. As formulações farmacêuticas também são adequadamente preparadas como formulações líquidas e armazenadas a cerca de 2 °C a cerca de 8 °C, cerca de 2 °C, cerca de 3 °C, cerca de 4 °C, cerca de 5 °C, cerca de 6 °C, cerca de 7 °C ou cerca de 8 °C.

[00129] Os protocolos e métodos adequados para preparar formulações farmacêuticas liofilizadas a partir de formulações líquidas e/ou congeladas são conhecidos na técnica.

Estabilidade de formulações

[00130] Em modalidades exemplificadoras, as formulações descritas no presente documento são estáveis durante períodos de armazenamento prolongados à temperatura ambiente ou em uma faixa de temperatura de cerca de 2 °C a cerca de 8 °C, adequadamente, cerca de 5 °C. Como usado no presente documento, a temperatura ambiente se situa, em geral, na faixa de cerca de 22 °C a cerca de 25 °C. Adequadamente, as formulações farmacêuticas são estáveis após o armazenamento a cerca de 2 °C a cerca de 8 °C (por exemplo 5 °C) durante pelo menos seis (6) meses. Como usado no presente documento, o termo "estável" durante um período de armazenamento (ou "estabilidade") é usado para indicar que as formulações resistem à agregação, degradação, formação de anticorpo na metade e/ou fragmentação. A estabilidade dos anticorpos monoclonais pode ser avaliada por graus de agregação, degradação, formação de anticorpo na metade ou fragmentação, conforme medido por cromatografia de exclusão de tamanho de alto desempenho (HPSEC), dispersão da luz estática (SLS), espectroscopia por infravermelho de transformada de Fourier (FTIR), dicroísmo circular (CD), técnicas de desenovelamento de ureia, fluorescência de triptofano intrínseca, calorimetria de varredura diferencial e/ou técnicas de ligação de ANS, em comparação com uma referência.

[00131] A estabilidade total de uma formulação farmacêutica que compreende anticorpos monoclonais pode ser avaliada por diversos ensaios imunológicos incluindo, por exemplo, ELISA e radioimunoensaio com o uso de moléculas de antígeno isoladas.

[00132] A frase "níveis de agregação baixos a não detectáveis", como usado no presente documento, se refere a formulações farma-

cêuticas que contêm não mais que cerca de 5%, não mais que cerca de 4%, não mais que cerca de 3%, não mais que cerca de 2%, não mais que cerca de 1% ou não mais que cerca de 0,5% de agregação em peso de proteína, conforme medido por técnicas de cromatografia de exclusão de tamanho de alto desempenho (HPSEC) ou dispersão de luz estática (SLS). Adequadamente, as formulações farmacêuticas exibem $\leq 5,0\%$ de agregação, mais adequadamente, $\leq 4,0\%$ de agregação, $\leq 3,0\%$ de agregação, $\leq 2,0\%$ de agregação, $\leq 1,0\%$ de agregação ou $0,5\%$ de agregação. Adequadamente, as formulações farmacêuticas líquidas e/ou formulações farmacêuticas congeladas exibem $\leq 5,0\%$ de agregação, mais adequadamente, $\leq 4,0\%$ de agregação, $\leq 3,0\%$ de agregação, $\leq 2,0\%$ de agregação, $\leq 1,0\%$ de agregação ou $0,5\%$ de agregação.

[00133] O termo "níveis de fragmentação baixos ou não detectáveis", como usado no presente documento, se refere a formulações farmacêuticas que contêm mais ou igual a cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 98% ou cerca de 99% do anticorpo monoclonal total, por exemplo, em um único pico, conforme determinado por HPSEC, ou eletroforese em gel capilar reduzida (rCGE), que representa o anticorpo monoclonal não degradado, ou um fragmento não degradado do mesmo, e que não contêm outros picos únicos com mais que cerca de 5%, mais que cerca de 4%, mais que cerca de 3%, mais que cerca de 2%, mais que cerca de 1% ou mais que cerca de 0,5% do anticorpo monoclonal total. A fragmentação pode ser medida adequadamente em anticorpos monoclonais IgG4.

[00134] Sem o desejo de se vincular à teoria, acredita-se que a autoagregação diminuída é devido à estabilidade coloidal aperfeiçoada, conforme evidenciado pelo valor de kD aumentado.

[00135] Em modalidades exemplificadoras, as formulações descritas no presente documento têm opalescência reduzida e separação de

fases diminuída conforme observação visual, dispersão de luz, nefelometria e métodos turbidimétricos.

[00136] As modalidades, recursos e vantagens adicionais das modalidades, bem como a estrutura e operação das diversas modalidades, são descritos em detalhes abaixo com referência aos desenhos em anexo.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1 – Formulação de IgG1

[00137] MEDI8897 é um anticorpo monoclonal IgG1 κ -YTE humano dirigido contra proteína RSV-F. Três substituições de aminoácido (M252Y/S254T/T256E; chamada YTE) na região CH2 do domínio Fc foram introduzidas para aumentar a meia-vida sérica de MEDI8897. As informações de sequência para MEDI8897 são fornecidas nas Figuras 1 e 2. O pI de MEDI8897 foi medido por cIEF para ser de 6,4 a 6,7, com o pico principal em 6,4. O pI sobrepõe a faixa de tampão de formulação (5,5 a 6,5) sugerindo problemas potenciais com a fabricação, formulação e estabilidade em armazenamento.

[00138] A estabilidade térmica de MEDI8897 foi medida por calorimetria de varredura diferencial. Constatou-se que Tm1 era 61 °C, enquanto Tm2 era 82 °C. Tm1 de 61 °C atende os critérios de CDTP de Tm1 > 50 °C.

Sumário de estabilidade

[00139] Mediante o recebimento de MEDI8897 no tampão de capacidade de desenvolvimento padrão (Histidina 25 mM, sacarose a 7%, pH 6,0), a separação de fases foi observada a 2 a 8 °C. A camada de sobrenadante teve uma concentração de proteína de 75 mg/ml, enquanto a camada de fundo foi de 125 mg/ml. Mediante o equilíbrio a 25 °C, as duas fases distintas desapareceram e apenas uma única fase foi observada. Acredita-se que a separação de fase a 2 a 8 °C seja devido ao pI de MEDI8897 que é próximo ao pH de formulação de 6,0.

Um estudo de aferição foi iniciado para encontrar um tampão de formulação mais adequado para a avaliação de estabilidade de MEDI8897, alvejando uma condição que mantivesse a solubilidade e evitasse a separação de fases de MEDI8897 em 100 mg/ml.

[00140] A formulação no tampão de capacidade de desenvolvimento padrão (histidina 25 mM, sacarose a 7%) em pHs < 5,9 ou > 6,7 mitigou a separação de fases. A adição de NaCl 75 mM ao tampão de capacidade de desenvolvimento entre pH 5,0 e 6,7 também mitigou a separação de fase. Finalmente, os tampões de fosfato e acetato em valores de pH de distância do pI também mitigou a separação de fase. Com base nesses estudos de triagem e conhecimento anterior de mAbs com pIs dentro do espaço de formulação, um tampão de capacidade de desenvolvimento alternativo (His/HisHCl 25 mM, NaCl 75 mM, sacarose a 4%, PS80 a 0,02%, pH 6,0) foi selecionado para avaliação.

Estudos de kD

[00141] Para a primeira triagem de kD, todas as amostras foram avaliadas em tampão base de Histidina 25 mM pH 5,5 a partir de 2 a 10 mg/ml a 25 °C. Esse tampão foi escolhido no lugar de pH 6,0 devido ao fato de que MEDI8897 é mais solúvel em pH 5,5, facilitando as medições de DLS que são sensíveis a partículas insolúveis. Os excipientes iônicos que incluem arginina-HCl, lisina-HCl e NaCl foram avaliados em concentrações de 10, 25, 50, 75 e 100 mM. Além disso, prolina, alanina, Na₂SO₄ e histidina foram avaliados apenas na concentração de 100 mM. Finalmente, a sacarose a 2, 4 e 6% foi avaliada para determinar se a sacarose influencia as interações de proteína-proteína. Todas as condições foram comparadas com um controle de tampão (histidina 25 mM pH 5,5).

[00142] As amostras de controle mostraram interações de proteína-proteína distintas, com o raio hidrodinâmico aumentando de 6,2 para

7,8 nm a partir de 2 a 10 mg/ml. A arginina-HCl, lisina-HCl e NaCl mostraram redução de interações de proteína-proteína começando em concentrações de 25 mM, conforme evidenciado por nenhum aumento em tamanho hidrodinâmico sobre a faixa de concentração de 2 a 10 mg/ml. Nenhum efeito adicional foi visto entre 25 e 100 mM. Na concentração de 100 mM, prolina e alanina mostraram PPI similar ao controle, enquanto Na₂SO₄ e Histidina mitigaram PPI. Finalmente, a concentração de sacarose não mostrou impacto no PPI. Esses dados ilustram que os excipientes carregados (Arg-HCl, Lis-HCl, Histidina e Na₂SO₄) mitigam as interações de proteína-proteína, enquanto os excipientes neutros (sacarose, prolina, alanina) não mitigam PPI. Portanto, a adição de excipientes iônicos em pH 5,5 reduziu a separação de fases em 100 mg/ml.

Avaliação de estabilidade a 40 °C

[00143] Com base na triagem de kD, várias condições foram selecionadas para avaliação de estabilidade a 40 °C. A Tabela 11 resume as condições de formulação e taxas de degradação de 1 mês vistas a 40 °C.

Tabela 11 - Taxas de estabilidade a 40 °C, Triagem de formulação 1-
Triagem de excipiente

Número	Excipiente	Conc (mM)	% de Mon/ mês	% de Ag/mês	% de Frag/mês
1	NaCl	25	-5,9	4,2	1,8
2	NaCl	75	-6,1	4,1	1,9
3	NaCl	95	-5,4	3,5	1,9
4	NaCl	120	-5,4	3,5	1,9
5	Arg-HCl	25	-5,4	3,5	1,8
6	Arg-HCl	75	-4,8	2,8	2,0
7	Arg-HCl	95	-4,5	2,6	1,9
8	Arg-HCl	120	-4,8	2,8	2,0
9	Lys-HCl	25	-5,7	3,9	1,9

Número	Excipiente	Conc (mM)	% de Mon/mês	% de Ag/mês	% de Frag/mês
10	Lys-HCl	75	-5,0	2,7	2,3
11	Lys-HCl	95	-5,1	3,1	2,0
12	Lys-HCl	120	-4,9	2,9	2,0

O tampão base para esse estudo foi Histidina 25 mM pH 6,0

[00144] Esse estudo ilustra que arginina e lisina são mais estabilizantes que NaCl. Além disso, 75 mM e acima parece estabilizar contra agregação. Com base nesse estudo, a arginina foi selecionada como o excipiente mais estabilizante e favorável à liofilização e foi movida adiante para o próximo conjunto de estudos.

Estabilidade de produto farmacêutico em Ciclo de liofilização Final/Material Representativo

[00145] A estabilidade foi avaliada em ciência de formulação para complementar os estudos de estabilidade que possibilitam IND, à medida que esse foi o primeiro material representativo para concluir a etapa de liofilização. Três meses de dados foram coletados para a formulação pós-reconstituição de 100 mg/ml em mono-hidrato de L-histidina/cloridrato de L-histidina 30 mM, cloridrato de L-arginina 80 mM, sacarose 120 mM, polissorbato 80 a 0,04% (p/v), pH 6,0. Os resultados são mostrados na Figura 3. O armazenamento a 2 a 8 °C virtualmente não mostrou alteração durante o período de 3 meses, confirmando a adequação do ciclo de liofilização e formulação para uso clínico. Esses dados demonstram, dessa forma, que a formulação fornece estabilidade e solubilidade adequada e é adequada como uma formulação de ciclo 1.

Tabela 12 - Sumário de dados de 3 meses de estabilidade de produto farmacêutico

Tempe- ratura	HIAC (≥10 µm)	HIAC (≥25 µm)	Bioen- saio	Tempo de re- constituição	VI	KF
2-8°C	216	108	97%	2 min	< STD1	1,3%
25°C	522	90	97%	3 min	< STD1	1,4%
40°C	126	0	90%	3 min	< STD2	1,7%

[00146] Todos os documentos, patentes, artigos de revistas e outros materiais citados no presente pedido são aqui incorporados como referência.

[00147] Apesar de a presente invenção ter sido completamente descrita em conjunção com várias modalidades respectivas com referência às figuras adjuntas, deve ser entendido que várias alterações e modificações podem ser claras para os peritos na técnica. É entendido que tais alterações e modificações estão incluídas no escopo da presente invenção definida pelas reivindicações adjuntas, a menos que se afastem das mesmas.

[00148] A invenção pode ser definida adicionalmente por referência aos seguintes parágrafos numerados.

[00149] Parágrafo 1. Uma formulação que compreende:

- i. um anticorpo monoclonal anti-RSV; e
- ii. um excipiente iônico;

em que o anticorpo monoclonal está presente a uma concentração de cerca de 50 mg/ml ou maior (por exemplo, cerca de 50 mg/ml a cerca de 200 mg/ml, a cerca de 175 mg/ml, a cerca de 165 mg/ml, a cerca de 150 mg/l ou a cerca de 125 mg/ml) e o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 50 a cerca de 150 mM e a formulação tem um pH de cerca de 5,5 a cerca de 7,5.

[00150] Parágrafo 2. Uma formulação, de acordo com o parágrafo 1, em que o anticorpo monoclonal tem um pI na faixa de pH 6,4 a pH 7,5.

[00151] Parágrafo 3. A formulação, de acordo com o parágrafo 1 ou 2, em que o anticorpo monoclonal tem um pI na faixa de cerca de pH 6,4.

[00152] Parágrafo 4. Uma formulação, de acordo com qualquer um dos parágrafos anteriores, em que o anticorpo monoclonal é um anticorpo monoclonal IgG1.

[00153] Parágrafo 5. Uma formulação, de acordo com qualquer um dos parágrafos anteriores, em que o anticorpo monoclonal tem sequências de CDR de cadeia leve:

CDR-L1 de SEQ ID NO: 3

CDR-L2 de SEQ ID NO: 4

CDR-L3 de SEQ ID NO: 5

e sequências de CDR de cadeia pesada:

CDR-H1 de SEQ ID NO: 6

CDR-H2 de SEQ ID NO: 7

CDR-H3 de SEQ ID NO: 8.

[00154] Parágrafo 6. Uma formulação, de acordo com qualquer um dos parágrafos anteriores, em que o anticorpo monoclonal tem uma sequência de região variável de cadeia leve de SEQ ID NO: 9 e uma sequência de região variável de cadeia pesada de SEQ ID NO: 10.

[00155] Parágrafo 7. Uma formulação, de acordo com qualquer um dos parágrafos anteriores, em que o anticorpo monoclonal tem uma sequência de cadeia leve de SEQ ID NO: 1 e uma sequência de cadeia pesada de SEQ ID NO: 2.

[00156] Parágrafo 8. Uma formulação, de acordo com qualquer um dos parágrafos anteriores, em que o anticorpo monoclonal está presente na formulação a uma concentração de cerca de 100 mg/ml a cerca de 165 mg/ml.

[00157] Parágrafo 9. Uma formulação, de acordo com o parágrafo 8, em que o anticorpo monoclonal está presente na formulação a uma

concentração de cerca de 100 mg/ml.

[00158] Parágrafo 10. Uma formulação, de acordo com qualquer um dos parágrafos anteriores, em que a formulação tem um pH na faixa de cerca de pH 5,7 a cerca de pH 6,1.

[00159] Parágrafo 11. Uma formulação, de acordo com o parágrafo 10, em que a formulação tem um pH de cerca de pH 6,0.

[00160] Parágrafo 12. Uma formulação, de acordo com qualquer um dos parágrafos anteriores, em que o excipiente iônico é um sal.

[00161] Parágrafo 13. Uma formulação, de acordo com o parágrafo 12, em que o sal é cloridrato de arginina.

[00162] Parágrafo 14. Uma formulação, de acordo com qualquer um dos parágrafos anteriores, em que o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 75 mM a cerca de 100 mM.

[00163] Parágrafo 15. Uma formulação, de acordo com o parágrafo 14, em que o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 80 mM.

[00164] Parágrafo 16. Uma formulação, de acordo com qualquer um dos parágrafos anteriores, em que a formulação compreende adicionalmente um açúcar.

[00165] Parágrafo 17. Uma formulação, de acordo com o parágrafo 16, em que o açúcar é sacarose.

[00166] Parágrafo 18. Uma formulação, de acordo com qualquer um dos parágrafos 16 a 17, em que o açúcar está presente a uma concentração de cerca de 100 mM a cerca de 140 mM.

[00167] Parágrafo 19. Uma formulação, de acordo com o parágrafo 18, em que o açúcar está presente a uma concentração de cerca de 120 mM.

[00168] Parágrafo 20. Uma formulação, de acordo com qualquer um dos parágrafos anteriores, em que a formulação compreende adicionalmente um ou mais tampões.

[00169] Parágrafo 21. Uma formulação, de acordo com o parágrafo 20, em que o um ou mais tampões é selecionado dentre histidina, cloridrato de histidina e histidina/cloridrato de histidina.

[00170] Parágrafo 22. Uma formulação, de acordo com o parágrafo 21, em que o um ou mais tampões é mono-hidrato de L-histidina/cloridrato de L-histidina.

[00171] Uma formulação, de acordo com qualquer um dos parágrafos 20 a 23, em que o um ou mais tampões estão presentes a uma concentração de cerca de 10 mM a cerca de 50 mM.

[00172] Parágrafo 23. Uma formulação, de acordo com o parágrafo 23, em que o um ou mais tampões estão presentes a uma concentração de cerca de 30 mM.

[00173] Parágrafo 24. Uma formulação, de acordo com qualquer um dos parágrafos anteriores, em que a formulação compreende adicionalmente um tensoativo.

[00174] Parágrafo 25. Uma formulação, de acordo com o parágrafo 25, em que o tensoativo é um polissorbato.

[00175] Parágrafo 26. Uma formulação, de acordo com o parágrafo 26, em que o tensoativo é polissorbato-80.

[00176] Parágrafo 27. Uma formulação, de acordo com qualquer um dos parágrafos 25 a 27, em que o tensoativo está presente na formulação a uma concentração de cerca de 0,001% (p/v) a cerca de 0,07% (p/v).

[00177] Parágrafo 28. Uma formulação, de acordo com o parágrafo 28, em que o tensoativo está presente na formulação a uma concentração de cerca de 0,02% (p/v).

[00178] Parágrafo 29. Uma formulação, de acordo com qualquer um dos parágrafos anteriores, em que a formulação compreende adicionalmente um ou mais excipientes adicionais, incluindo, por exemplo, um ou mais açúcares, sais, aminoácidos, polióis, agentes quelantes,

emulsificantes e/ou conservantes.

[00179] Parágrafo 30. Uma formulação, de acordo com qualquer um dos parágrafos 1 a 29, que é uma formulação farmacêutica.

[00180] Parágrafo 31. Uma formulação farmacêutica, de acordo com o parágrafo 30, para uso como um medicamento.

[00181] Parágrafo 32. Uma formulação farmacêutica, de acordo com o parágrafo 31, para uso no tratamento de uma doença.

[00182] Parágrafo 33. Um método para tratar ou prevenir uma doença em um sujeito que compreende administrar uma formulação farmacêutica, de acordo com o parágrafo 31, ao sujeito.

[00183] Parágrafo 34. Um anticorpo monoclonal isolado que tem sequências de CDR de cadeia leve:

CDR-L1 de SEQ ID NO: 3

CDR-L2 de SEQ ID NO: 4

CDR-L3 de SEQ ID NO: 5

e sequências de CDR de cadeia pesada:

CDR-H1 de SEQ ID NO: 6

CDR-H2 de SEQ ID NO: 7

CDR-H3 de SEQ ID NO: 8.

[00184] Parágrafo 35. Um anticorpo monoclonal isolado, de acordo com o parágrafo 35, em que o anticorpo monoclonal tem uma sequência de região variável de cadeia leve de SEQ ID NO: 9 e uma sequência de região variável de cadeia pesada de SEQ ID NO: 10.

[00185] Parágrafo 36. Um anticorpo monoclonal isolado, de acordo com o parágrafo 35 ou parágrafo 36, em que o anticorpo monoclonal tem uma sequência de cadeia leve de SEQ ID NO: 1 e uma sequência de cadeia pesada de SEQ ID NO: 2.

[00186] Parágrafo 37. Um anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer um dos parágrafos 35 a 37, em que o anticorpo é um anticorpo IgG1.

[00187] Parágrafo 38. Uma composição farmacêutica que compreende um anticorpo isolado conforme definido em qualquer um dos parágrafos 35 a 38.

[00188] Parágrafo 39. Um anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer um dos parágrafos 35 a 38, ou uma composição farmacêutica, de acordo com o parágrafo 39, para uso como um medicamento.

[00189] Parágrafo 40. Um anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer um dos parágrafos 35 a 38, ou uma composição farmacêutica, de acordo com o parágrafo 39, para uso no tratamento de uma doença.

[00190] Parágrafo 41. Um método para tratar ou prevenir uma doença em um sujeito que compreende administrar um anticorpo monoclonal isolado, de acordo com qualquer um dos parágrafos 35 a 38, ou uma composição farmacêutica, de acordo com o parágrafo 39, ao sujeito.

[00191] Parágrafo 42. Uma torta liofilizada com capacidade para ser reconstituída com o uso apenas de água estéril em uma formulação, conforme definido em qualquer um dos parágrafos 1 a 31.

[00192] Parágrafo 43. Uma composição com capacidade para ser liofilizada para formar uma torta liofilizada, em que a torta liofilizada tem capacidade para ser reconstituída com o uso apenas de água estéril em uma formulação, conforme definido em qualquer um dos parágrafos 1 a 31.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação caracterizada pelo fato de que compreende:

- i. um anticorpo monoclonal anti-RSV; e
- ii. um excipiente iônico;

em que o anticorpo monoclonal está presente a uma concentração de cerca de 50 mg/ml ou maior e o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 50 a cerca de 150 mM e a formulação tem um pH de cerca de 5,5 a cerca de 7,5.

2. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o anticorpo monoclonal tem um pI na faixa de pH 6,4 a pH 7,5.

3. Formulação, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o anticorpo monoclonal tem um pI na faixa de cerca de pH 6,4.

4. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizada pelo fato de que o anticorpo monoclonal é um anticorpo monoclonal IgG1.

5. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4, caracterizada pelo fato de que o anticorpo monoclonal tem sequências de CDR de cadeia leve:

CDR-L1 de SEQ ID NO: 3

CDR-L2 de SEQ ID NO: 4

CDR-L3 de SEQ ID NO: 5

e sequências de CDR de cadeia pesada:

CDR-H1 de SEQ ID NO: 6

CDR-H2 de SEQ ID NO: 7

CDR-H3 de SEQ ID NO: 8.

6. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4 ou 5, caracterizada pelo fato de que o anticorpo monoclonal tem uma sequência de região variável de cadeia leve de SEQ

ID NO: 9 e uma sequência de região variável de cadeia pesada de SEQ ID NO: 10.

7. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que o anticorpo monoclonal tem uma sequência de cadeia leve de SEQ ID NO: 1 e uma sequência de cadeia pesada de SEQ ID NO: 2.

8. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, caracterizada pelo fato de que o anticorpo monoclonal está presente na formulação a uma concentração de cerca de 100 mg/ml a cerca de 165 mg/ml.

9. Formulação, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o anticorpo monoclonal está presente na formulação a uma concentração de cerca de 100 mg/ml.

10. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9, caracterizada pelo fato de que a formulação tem um pH na faixa de cerca de pH 5,7 a cerca de pH 6,1.

11. Formulação, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que a formulação tem um pH de cerca de pH 6,0.

12. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, em que o excipiente iônico é um sal.

13. Formulação, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o sal é cloridrato de arginina.

14. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, caracterizada pelo fato de que o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 75 mM a cerca de 100 mM.

15. Formulação, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que o excipiente iônico está presente a uma concentração de cerca de 80 mM.

16. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15, caracterizada pelo fato de que a formulação compreende adicionalmente um açúcar.

17. Formulação, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que o açúcar é sacarose.

18. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 ou 17, caracterizada pelo fato de que o açúcar está presente a uma concentração de cerca de 100 mM a cerca de 140 mM.

19. Formulação, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que o açúcar está presente a uma concentração de cerca de 120 mM.

20. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ou 19, caracterizada pelo fato de que a formulação compreende adicionalmente um ou mais tampões.

21. Formulação, de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que o um ou mais tampões são selecionados dentre histidina, cloridrato de histidina e histidina/cloridrato de histidina.

22. Formulação, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que o um ou mais tampões são mono-hidrato de L-histidina/cloridrato de L-histidina.

23. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20, 21 ou 22, caracterizada pelo fato de que o um ou mais tampões estão presentes a uma concentração de cerca de 10 mM a cerca de 50 mM.

24. Formulação, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que o um ou mais tampões estão presentes a uma concentração de cerca de 30 mM.

25. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20,

21, 22, 23 ou 24, caracterizada pelo fato de que a formulação compreende adicionalmente um tensoativo.

26. Formulação, de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que o tensoativo é um polissorbato.

27. Formulação, de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo fato de que o tensoativo é polissorbato-80.

28. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25, 26 ou 27, caracterizada pelo fato de que o tensoativo está presente na formulação a uma concentração de cerca de 0,001% (p/v) a cerca de 0,07% (p/v).

29. Formulação, de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que o tensoativo está presente na formulação a uma concentração de cerca de 0,02% (p/v).

30. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 ou 29, caracterizada pelo fato de que a formulação compreende adicionalmente um ou mais excipientes adicionais, incluindo, por exemplo, um ou mais açúcares, sais, aminoácidos, polióis, agentes quelantes, emulsificantes e/ou conservantes.

31. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou 30, caracterizada pelo fato de que é uma formulação farmacêutica.

32. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 31, caracterizada pelo fato de é para uso como um medicamento.

33. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 31, caracterizada pelo fato de é para uso no tratamento de uma doença.

34. Método caracterizado pelo fato de é para tratamento ou prevenção de uma doença em um sujeito que compreende administrar

uma formulação farmacêutica, como definida na reivindicação 31, ao sujeito.

35. Torta liofilizada com capacidade para ser reconstituída com o uso apenas de água estéril caracterizada pelo fato de que é usada em uma formulação, como definida em qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 ou 31.

36. Composição com capacidade para ser liofilizada para formar uma torta liofilizada, caracterizada pelo fato de que a torta liofilizada tem capacidade para ser reconstituída com o uso apenas de água estéril em uma formulação, como definida em qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 ou 31.

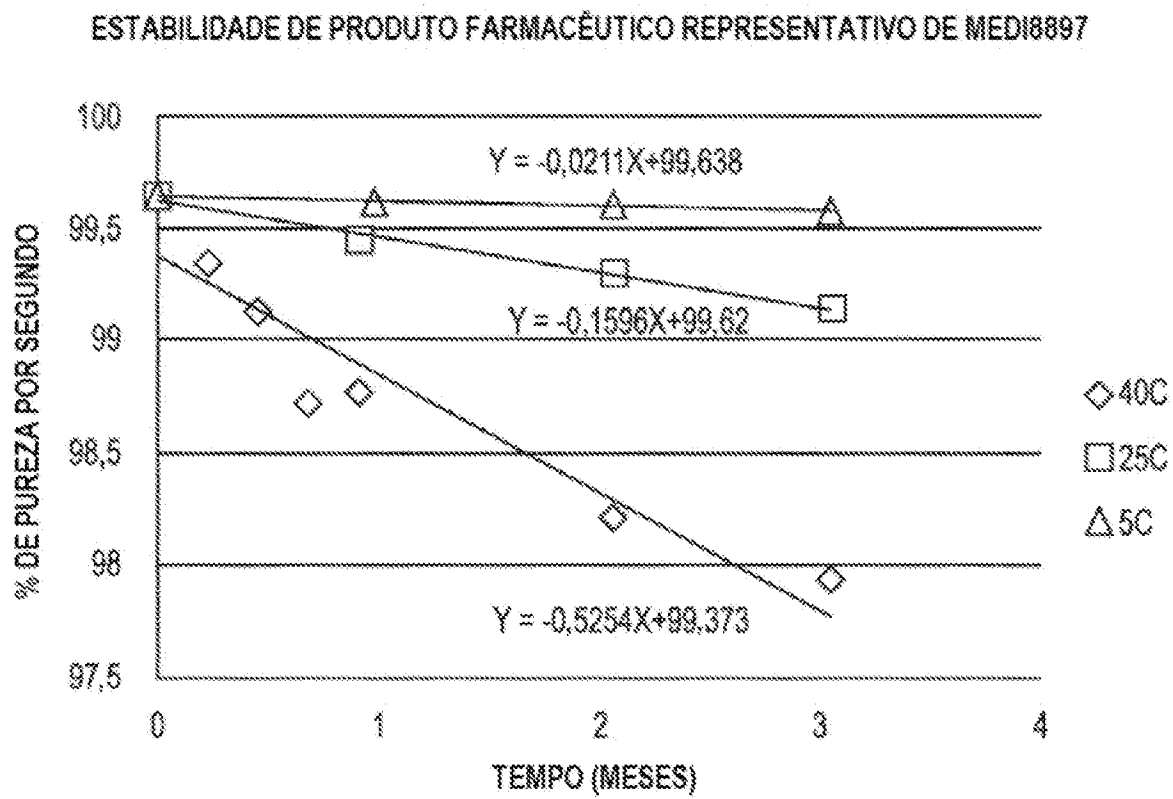
(CDRS SÃO SUBLINHADAS, DIFERENÇAS DE AMINOÁCIDO A PARTIR DE REGIÕES CONSTANTES ALÉLICAS FORAM CIRCULADAS E DIVISÃO ENTRE AS REGIÕES CONSTANTES E VARIÁVEIS MARCADA COM UM “|”)

Fig. 1

TRADUÇÃO E SEQUÊNCIAS DE NUCLEOTÍDEOS DE CADEIA LEVE DE MEDI8897

1	D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	A	V	G	D	R	V	T
	GAC	ATC	CAG	ATG	ACC	CAG	TCC	CCC	TCC	TCT	CTG	TCT	GCT	GCC	GTG	GCC	GAC	AGA	GTG	ACC
61	I	T	C	Q	A	S	Q	D	I	V	N	Y	L	N	W	Y	Q	Q	K	P
	ATC	ACC	TGT	CAG	GCC	TCC	CAG	GAC	ATC	GTG	AAC	TAC	CTG	AAC	TGG	TAT	CAG	CAG	AAG	CCC
121	G	K	A	P	K	L	L	I	Y	V	A	S	N	L	E	T	G	V	P	S
	GGC	AAG	GCC	CCC	AAG	CTG	CTG	ATC	TAC	GTG	GCC	TCC	AAC	CTG	GAA	ACC	GSC	GTG	CCC	TCC
181	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	S	L	T	I	S	S	L	Q	P
	AGA	TTC	TCC	GCC	TCT	GCC	TCT	GCC	ACC	GAC	TTC	ACC	CTG	ACC	ATC	TCC	ASC	CTG	CAG	CCT
241	E	D	V	A	T	Y	Y	C	Q	Q	Y	D	N	L	P	L	T	F	G	G
	GAG	GAC	CTG	GCC	ACC	TAC	TAC	TGC	CAG	CAG	TAC	GAC	AAC	CTG	CCC	CTG	ACC	TTT	GGC	GGA
301	G	T	K	V	E	I	K	R	T	V	A	A	P	S	V	F	I	F	P	P
	GSC	ACC	AAG	GTG	GAG	ATC	AAA	CHA	ACT	GTG	GCT	GCA	CCA	TCT	GTG	TTC	ATC	TTC	CCC	CCC
361	S	D	E	Q	L	K	S	G	T	A	S	V	V	C	L	L	N	N	F	Y
	AGC	GAC	GAG	CAG	CTG	AAG	ASC	GSC	ACC	GCC	TCC	GTG	GTG	TGC	CTG	CTG	AAC	AAC	TTC	TAC
421	P	R	E	A	K	V	Q	W	K	V	D	N	A	L	Q	S	G	N	S	Q
	CCC	CGC	GAG	GCC	AAG	GTG	CAG	TGG	AAG	GTG	GAC	AAC	GCC	CTG	CAG	TCC	GSC	AAC	AGC	CAG
481	E	S	V	T	E	Q	D	S	K	D	S	T	Y	S	L	S	S	T	L	T
	GAG	AGC	GTG	ACC	GAG	CAG	GAC	AGC	AAG	GAC	TCC	ACC	TAC	AGC	CTG	AGC	AGC	ACC	CTG	ACC
541	L	S	K	A	D	Y	E	K	H	K	V	Y	A	C	E	V	Y	H	Q	G
	CTG	AGC	AAG	GCC	GAC	TAC	GAG	AAG	CAC	AAG	GTG	TAC	GCC	TGC	GAG	GTG	ACC	CAC	CAG	GCC
601	L	S	S	P	V	T	K	S	F	N	R	G	E	C						
	CTG	TCC	AGC	CCC	GTG	ACC	AAG	AGC	TTC	AAC	AGG	GSC	GAG	TGC						

Fig. 2

**Fig. 3**

RESUMO

Patente de Invenção: "**FORMULAÇÃO DE ANTICORPO MONOCLONAL ANTI-RSV**".

A presente invenção refere-se a uma formulação que compreende: (i) um anticorpo monoclonal anti-RSV; e (ii) um excipiente iônico; em que o anticorpo monoclonal está presente a uma concentração de cerca de 50 mg/ml ou maior e o excipiente iônico está presente a uma concentração entre 50 e 150 mM e a formulação tem um pH de cerca de 5,5 a cerca de 7,5.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: P241638 ListSeq.txt
- Data de Geração do Código: 26/08/2019
- Hora de Geração do Código: 17:09:20
- Código de Controle:
 - Campo 1: 1617FE86729FF5E6
 - Campo 2: D6BBB086D4E1B256