FORMULACIONES QUE COMPRENDEN PROTEÍNAS DE UNIÓN A PD-1 Y MÉTODOS PARA REALIZARLAS

1. REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

La presente solicitud reivindica el beneficio del n.° de serie estadounidense 62/478,524, presentado el 29 de marzo de 2017, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

2. CAMPO

Se proporcionan en la presente formulaciones que comprenden anticuerpos que específicamente se unen a muerte programada 1 (PD-1) y métodos para realizar las formulaciones.

3. COMPENDIO

Se suelen administrar sustancias de fármacos como parte de una formulación en combinación con uno o más agentes que tienen funciones farmacéuticas variadas y especializadas. Las formas de dosificación de varios tipos se pueden producir mediante el uso selectivo de excipientes farmacéuticos. Dado que los excipientes farmacéuticos tienen diversas funciones y contribuyen a las formulaciones farmacéuticas en muchos modos diferentes, por ejemplo, de solubilizante, diluyente, espesante, estabilizante, conservante, colorante, saborizante, etc. Las propiedades que se consideran comúnmente cuando se formula una sustancia farmacéutica activa incluyen biodisponibilidad, facilidad de fabricación, facilidad de administración y estabilidad de la forma de dosificación. Debido a las diversas propiedades de sustancias activas de fármacos a formular, las formas de dosificación normalmente requieren excipientes farmacéuticos que se adapten de forma exclusiva a la sustancia farmacéutica activa con el fin de lograr propiedades físicas y farmacéuticas beneficiosas.

La presente descripción proporciona formulaciones que comprenden proteínas que se unen a PD-1 (por ejemplo, PD-1 humana, SEQ ID NO:43), que incluyen proteínas de unión tales como anticuerpos que se unen a PD-1. Dichas proteínas de unión, que incluyen anticuerpos, pueden unirse a un polipéptido PD-1, un fragmento de PD-1 y/o un epítopo de PD-1. Dichas proteínas de unión, que incluyen anticuerpos, pueden ser agonistas (por ejemplo, inducen la señalización similar al ligando de PD-1). En algunas modalidades, las proteínas de unión no compiten con el ligando de PD-1 (por ejemplo, PD-L1 y PD-L2) para la interacción con PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo no bloqueador).

La presente descripción también proporciona, en determinadas modalidades, formulaciones que comprenden proteínas de unión, que incluyen anticuerpos o fragmentos de estos, que (i) se unen a una PD-1 humana, (ii) inducen señalización similar al ligando de PD-1 y (iii) no compiten con PD-L1 y/o PD-L2 por la interacción con PD-1.

También se proporcionan en la presente métodos para realizar formulaciones que comprenden proteínas que se unen a PD-1 (por ejemplo, PD-1 humana, SEQ ID NO:43), que incluyen proteínas de unión tales como anticuerpos que se unen a PD-1.

En algunas modalidades de las diversas formulaciones proporcionadas en la presente, una proteína de unión (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-1) comprende seis regiones de determinación de complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés) o menos de seis CDR. En otras modalidades, una proteína de unión (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-1) comprende una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR seleccionadas de la CDR1 de región variable de cadena pesada (VH), CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de la región variable de cadena ligera (VL), CDR2 de VL y/o CDR3 de VL. En determinadas modalidades, una proteína de unión (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-1) comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR seleccionadas de CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y/o CDR3 de VL de un anticuerpo monoclonal designado como PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6, como se describe en la presente, o una variante humanizada de estos. En algunas modalidades, una proteína de unión (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-1) comprende adicionalmente una región de andamiaje o región de marco (FR), que incluye una FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH, FR4 de VH, FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y/o FR4 de VL de una secuencia de aminoácidos de inmunoglobulina humana o una variante de esta.

En algunas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une a un epítopo de PD-1 humana reconocido por un anticuerpo que comprende una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8 y una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13.

En otras modalidades, la formulación comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de este que compite por la unión a PD-1 humana con un anticuerpo que comprende una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8 y una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13.

En algunas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo o fragmento de unión del antígeno de este que comprende una VL que comprende CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 como se establece en la **Tabla 1**.

En otras modalidades, la formulación comprende un anticuerpo o fragmento de unión del antígeno de este que comprende una VH que comprende CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 como se establece en la **Tabla 2**.

En otras modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno

de este, que comprende:

(a) una VL que comprende FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 como se establece en la **Tabla 3**; y

(b) una VH que comprende FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 como se establece en la **Tabla 4**.

En determinadas modalidades, la CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de la formulación comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOS:1, 2 y 3, respectivamente, y CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de la formulación comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOS:4, 5 y 6, respectivamente.

En aun otras modalidades, la CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de la formulación comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOS:7, 2 y 3, respectivamente, y CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de la formulación comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOS:4, 5 y 6, respectivamente.

En otra modalidad, la formulación comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8. En algunas modalidades, la secuencia de aminoácidos comprende una o más modificaciones conservadoras de esta.

En determinadas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9. En algunas modalidades, la secuencia de aminoácidos comprende una o más modificaciones conservadoras de esta.

En algunas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10. En algunas modalidades, la secuencia de aminoácidos comprende una o más modificaciones conservadoras de esta.

En determinadas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:11. En algunas modalidades, la secuencia de aminoácidos comprende una o más modificaciones conservadoras de esta.

En otras modalidades, la formulación comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12.

En algunas modalidades, la secuencia de aminoácidos comprende una o más modificaciones conservadoras de esta.

En otra modalidad, la formulación comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13. En algunas modalidades, la secuencia de aminoácidos comprende una o más modificaciones conservadoras de esta.

En determinadas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende: (a) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8 y (b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:11.

En algunas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende: (a) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9 y (b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:11.

En otras modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende: (a) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10 y (b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:11.

En una modalidad, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende: (a) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8 y (b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12.

En otra modalidad, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende: (a) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9 y (b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12.

En determinadas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende: (a) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10 y (b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12.

En algunas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende: (a) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8 y (b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13.

En otras modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende: (a) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9 y (b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13.

En determinadas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende: (a) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10 y (b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13.

En algunas modalidades, la secuencia de aminoácidos de la VL comprende una o más modificaciones conservadoras de esta. En algunas modalidades, la secuencia de aminoácidos de la

VH comprende una o más modificaciones conservadoras de esta. En algunas modalidades, la secuencia de aminoácidos de la VL y la VH comprende una o más modificaciones conservadoras de esta.

En algunas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo que comprende una región Fc de IgG1 humana. En otras modalidades, la formulación comprende un anticuerpo que comprende una región Fc de IgG1 humana variante.

En una modalidad, la formulación comprende un anticuerpo que comprende una región Fc de IgG1-K322A humana.

En algunas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo que comprende una región Fc de IgG4 humana. En otras modalidades, la formulación comprende un anticuerpo que comprende una región Fc de IgG4 humana variante.

En otra modalidad, la formulación comprende un anticuerpo que comprende una región Fc de IgG4P humana.

En aun otra modalidad, la formulación comprende un anticuerpo que comprende una región Fc de IgG4PE humana.

En algunas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este que comprende una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41.

En otra modalidad, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende adicionalmente una región Fc de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS:36-40.

En aun otras modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al anticuerpo de este, que comprende adicionalmente una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41; y una región Fc de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS:36-40.

En algunas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este que comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31.

En otra modalidad, la formulación comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32.

En otras modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende: (a) una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31 y (b) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID

NO:32.

En determinadas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33.

En otras modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende: (a) una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31 y (b) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33.

En una modalidad, la formulación comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34.

En aun otra modalidad, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende: (a) una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31 y (b) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34.

En algunas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35.

En otras modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende: (a) una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31 y (b) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35.

En determinadas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a al menos uno de los residuos 100-109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En algunas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a al menos uno de los residuos 100-105 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En modalidades particulares, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a al menos un residuo seleccionado del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En algunas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a dos o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia

de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En otras modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a tres o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En determinadas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a cuatro o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En una modalidad, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a cinco o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En otra modalidad, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a seis o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En aun otra modalidad, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a siete o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En aun otra modalidad, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a ocho o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En determinadas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a nueve o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En otras modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une todos los diez residuos del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En una modalidad, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a N33 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID

NO:42.

En otra modalidad, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a T51 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En una modalidad particular, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a S57 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En una modalidad específica, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a L100 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En algunas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a N102 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En otras modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a G103 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En otra modalidad, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a R104 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En aun otra modalidad, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a G103 y R104 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En aun otra modalidad, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a D105 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En algunas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a H107 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En determinadas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En una modalidad, el epítopo de PD-1 humana es distinto al sitio de unión a PD-L1. En otra modalidad, el epítopo de PD-1 humana es distinto al sitio de unión a PD-L2. En una modalidad específica, el epítopo de PD-1 humana es distinto al sitio de unión a PD-L1 y al sitio de unión a PD-L2.

En una modalidad, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que se une específicamente a PD-1 humana y/o a PD-1 de mono (por ejemplo, mono cynomolgus), pero no PD-1 de roedor.

En determinadas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al anticuerpo de este, que tiene una actividad de citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés) atenuada. En otras modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al anticuerpo de este, que tiene una actividad de citotoxicidad dependiente del complemento (CDC, por sus siglas en inglés) atenuada. En algunas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, que tiene una actividad de ADCC atenuada y/o CDC atenuada.

En un aspecto, se proporciona en la presente una formulación que comprende un anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno de este, que se une a un epítopo de PD-1 humana, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este: (a) atenúa la actividad de linfocitos T; y/o (b) disminuye la expresión de PD-1 en la superficie de linfocitos T.

En una modalidad, la formulación comprende un anticuerpo que atenúa la actividad de linfocitos T. En otra modalidad, la formulación comprende un anticuerpo que disminuye la expresión de PD-1 en la superficie de linfocitos T.

En algunas modalidades, la actividad de atenuación de la actividad de linfocitos T se mide mediante una función efectora de linfocitos T.

En determinadas modalidades, la atenuación de la actividad de linfocitos T mediante el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este ocurre en muestras de PBMC humanas o de sangre entera. En algunas modalidades, la atenuación de la actividad de linfocitos T se mide mediante la inhibición de producción de citosinas.

En otras modalidades, la citosina que se ve inhibida mediante el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este comprende IL-2, IL-17 y/o IFN-γ. En determinadas modalidades, la citosina se selecciona del grupo que consiste en IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, GM-CSF, IFN-γ y TNF-α. En determinadas modalidades, la citosina es IL-1. En algunas modalidades, la citosina es IL-2. En otras modalidades, la citosina es IL-6. En otra modalidad, la citosina es IL-12. En algunas modalidades, la citosina es IL-17. En aun otras modalidades, la citosina es IL-22. En aun otras modalidades, la citosina es IL-23. En algunas modalidades, la citosina es GM-CSF. En otras modalidades, la citosina es IFN-γ. En aun otras modalidades, la citosina es TNF-α. En determinadas modalidades, la citosina es IL-2 e IL-17. En algunas modalidades, la citosina es IL-2 e IFN-γ. En aun otras modalidades, la citosina es IL-17 e IFN-γ. En aun otras modalidades, la citosina es IL-2, IL-17 e IFN-γ. También se contemplan otras combinaciones de dos, tres o más de las citosinas mencionadas anteriormente.

En determinadas modalidades, la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en la superficie de linfocitos T ocurre tan temprano como 4 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 6 horas luego del contacto. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 8 horas luego del contacto. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 10 horas luego del contacto. En una modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 12 horas luego del contacto. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 14 horas luego del contacto. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 16 horas luego del contacto. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 18 horas luego del contacto. En una modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 20 horas luego del contacto. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 22 horas luego del contacto. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 24 horas luego del contacto. En algunas modalidades, el contacto es con el anticuerpo de la formulación. En otras modalidades, el contacto es con un fragmento de unión al antígeno de este de la formulación.

En algunas modalidades, la disminución de la expresión de PD-1 en la superficie de los linfocitos T ocurre antes que la inhibición de citosina. En una modalidad, la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en la superficie de linfocitos T ocurre tan temprano como 4 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre antes que la inhibición de citosina. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 6 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre antes que la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 8 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre antes que la inhibición de citosina. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 10 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre antes que la inhibición de citosina. En una modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 12 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre antes que la inhibición de citosina. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 14 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre antes que la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la disminución ocurre tan temprano como 16 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre antes que la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan

temprano como 18 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre antes que la inhibición de citosina. En una modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 20 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre antes que la inhibición de citosina. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 22 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre antes que la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 24 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre antes que la inhibición de citosina.

En otras modalidades, la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en la superficie de los linfocitos T ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina. En una modalidad, la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en la superficie de linfocitos T ocurre tan temprano como 4 horas luego del contacto con el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 6 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 8 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 10 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina. En una modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 12 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 14 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 16 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 18 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina. En una modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 20 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 22 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la

formulación, y ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 24 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina.

En aun otras modalidades, la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en la superficie de linfocitos T ocurre luego de la inhibición de citosina. En una modalidad, la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en la superficie de linfocitos T ocurre tan temprano como 4 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre luego de la inhibición de citosina. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 6 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre luego de la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 8 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre luego de la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 10 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre luego de la inhibición de citosina. En una modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 12 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre luego de la inhibición de citosina. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 14 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre luego de la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 16 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre luego de la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 18 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre luego de la inhibición de citosina. En una modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 20 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre luego de la inhibición de citosina. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 22 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre luego de la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 24 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación, y ocurre luego de la inhibición de citosina.

En una modalidad, la K_D del anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación para la unión a PD-1 humana purificada es de alrededor de 1 nM a alrededor de 100 nM. En otra modalidad, la K_D del anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación para

la unión a PD-1 humana expresada en una superficie celular es de 100 pM a alrededor de 10 nM. En otra modalidad, la K_D del anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de la formulación para la unión a PD-1 de mono expresada en una superficie celular es de 100 pM a alrededor de 10 nM.

En algunas modalidades, la EC_{50} del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de la formulación para la atenuación de la actividad de linfocitos T es de alrededor de 1 pM a alrededor de 10 pM, de alrededor de 10 pM a alrededor de 100 pM, de alrededor de 100 pM a alrededor de 1 nM, de alrededor de 1 nM a alrededor de 10 nM, o alrededor de 10 nM a alrededor de 100 nM.

En otras modalidades, el porcentaje de atenuación máxima de actividad de linfocitos T por el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de la formulación es al menos de alrededor de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 %.

En otra modalidad, el porcentaje de regulación por disminución máxima de la expresión de PD-1 por el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de la formulación es al menos de alrededor de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 %.

En determinadas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo que es un anticuerpo monoclonal. En algunas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo que es un anticuerpo humanizado, humano o quimérico. En otra modalidad, la formulación comprende un anticuerpo humanizado que es un anticuerpo desinmunizado o un anticuerpo humano compuesto. En determinadas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo es un anticuerpo humanizado. En modalidades específicas, la formulación comprende un anticuerpo que es un anticuerpo humanizado que se une específicamente a PD-1 humana. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal humanizado.

En determinadas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que es un Fab, un Fab', un $F(ab')_2$, un Fv, un scFv, un dsFv, un diacuerpo, un triacuerpo o un tetracuerpo. En algunas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que es un anticuerpo multiespecífico formado a partir de fragmentos de anticuerpo. En otras modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, que es un anticuerpo biespecífico. En algunas modalidades, el anticuerpo no es un fragmento de anticuerpo.

En algunas modalidades, la formulación comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, que se conjuga a un agente. En una modalidad, el agente es un radioisótopo, un quelante de metal, una enzima, un compuesto fluorescente, un compuesto bioluminiscente o un compuesto quimioluminiescente.

En determinadas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un amortiguador. En algunas modalidades, el amortiguador es un amortiguador de acetato, amortiguador de succinato, amortiguador de histidina o amortiguador de citrato. En una modalidad, el amortiguador es un amortiguador de acetato. En otra modalidad, el amortiguador es un amortiguador de succinato. En aun otra modalidad, el amortiguador es un amortiguador de histidina. En aun otra modalidad, el amortiguador es un amortiguador de citrato.

En algunas modalidades, la concentración del amortiguador es de 0.1 mM a 1 M. En otras modalidades, la concentración del amortiguador es de 1 mM a 100 mM. En otras modalidades, la concentración del amortiguador es 10 mM.

En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de acetato en una concentración de 0.1 mM a 1 M. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de acetato en una concentración de 0.1 mM a 100 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de acetato en una concentración de 0.1 mM a 10 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de acetato en una concentración de 1 mM a 100 mM. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de acetato en una concentración de 1 mM a 10 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de acetato en una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de acetato en una concentración de 5 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de acetato en una concentración de 15 mM. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de acetato en una concentración de 10 mM.

En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de succinato en una concentración de 0.1 mM a 1 M. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de succinato en una concentración de 0.1 mM a 100 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de succinato en una concentración de 0.1 mM a 10 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de succinato en una concentración de 1 mM a 100 mM. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de succinato en una concentración de 1 mM a 10 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de succinato en una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de succinato en una concentración de 5 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de succinato en una concentración de 15 mM. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de succinato en una concentración de 10 mM.

En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de histidina en una concentración de 0.1 mM a 1 M. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de histidina en una concentración de 0.1 mM a 100 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de histidina en una concentración de 0.1 mM a 10 mM. En una modalidad, la formulación comprende

un amortiguador de histidina en una concentración de 1 mM a 100 mM. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de histidina en una concentración de 1 mM a 10 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de histidina en una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de histidina en una concentración de 5 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de histidina en una concentración de 15 mM. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de histidina en una concentración de 10 mM.

En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de citrato en una concentración de 0.1 mM a 1 M. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de citrato en una concentración de 0.1 mM a 100 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de citrato en una concentración de 0.1 mM a 10 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de citrato en una concentración de 1 mM a 100 mM. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de citrato en una concentración de 1 mM a 10 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de citrato en una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de citrato en una concentración de 5 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de citrato en una concentración de 15 mM. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de citrato en una concentración de 10 mM.

En determinadas modalidades, el pH del amortiguador se encuentra dentro del intervalo de pH 4 y 6.5. En algunas modalidades, el pH del amortiguador se encuentra dentro del intervalo de pH 4.7 y 5.7. En otras modalidades, el pH del amortiguador es de alrededor de 5.2. En otras modalidades, el pH del amortiguador es de 5.2. En una modalidad, el amortiguador es amortiguador de acetato 10 mM y el pH es alrededor de 5.2. En otra modalidad, el amortiguador es amortiguador de succinato 10 mM y el pH es alrededor de 5.2. En aun otra modalidad, el amortiguador es amortiguador de histidina 10 mM y el pH es alrededor de 5.2. En aun otra modalidad, el amortiguador es amortiguador de citrato 10 mM y el pH es alrededor de 5.2.

En determinadas modalidades, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo de pH 4 y 6.5. En algunas modalidades, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo de pH 4.7 y 5.7. En otras modalidades, el pH de la formulación es de alrededor de 5.2. En otras modalidades, el pH de la formulación es de 5.2.

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de acetato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de acetato a una

concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de acetato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de acetato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de acetato. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de acetato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de acetato. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de acetato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, un amortiguador de acetato es el único amortiguador presente en la formulación.

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de succinato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de succinato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de succinato. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de succinato. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, un amortiguador de succinato es el

único amortiguador presente en la formulación.

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de histidina. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de histidina. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de histidina. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de histidina. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM. En una modalidad, un amortiguador de histidina es el único amortiguador presente en la formulación.

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de citrato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de citrato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de citrato. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de citrato a

una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de citrato. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, un amortiguador de citrato es el único amortiguador presente en la formulación.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende adicionalmente un tensioactivo. En determinadas modalidades, el tensioactivo es un polisorbato. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 20. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 40. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 60. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 80.

En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005% (p/v).

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato. En una modalidad, el pH de la

formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, un amortiguador de acetato es el único amortiguador presente en la formulación. En una modalidad, el tensioactivo es un polisorbato. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 20. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 40. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 60. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 80. En una modalidad, la

concentración del tensioactivo es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005 % (p/v).

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una

modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, un amortiguador de succinato es el único amortiguador presente en la formulación. En una modalidad, el tensioactivo es un polisorbato. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 20. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 40. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 60. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 80. En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad,

la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005 % (p/v).

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación

comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM. En una modalidad, un amortiguador de histidina es el único amortiguador presente en la formulación. En una modalidad, el tensioactivo es un polisorbato. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 20. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 40. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 60. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 80. En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005 % (p/v).

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un

anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, un amortiguador de citrato es el único amortiguador presente en la formulación. En una modalidad, el tensioactivo es un polisorbato. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 20. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 40. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato-60. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 80. En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del

tensioactivo es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005 % (p/v).

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende adicionalmente un poliol. En determinadas modalidades, el poliol es un azúcar, alcohol de azúcar o ácido de azúcar. En una modalidad, el poliol es azúcar. En una modalidad, el poliol es alcohol de azúcar. En una modalidad, el poliol es ácido de azúcar. En una modalidad específica, el poliol es sacarosa. En una modalidad, la concentración de sacarosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de sacarosa es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es maltosa. En una modalidad, la concentración de maltosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de maltosa es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es trehalosa. En una modalidad, la concentración de trehalosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de trehalosa es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el

poliol es manitol. En una modalidad, la concentración de manitol es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de manitol es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es sorbitol. En una modalidad, la concentración del sorbitol es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración del sorbitol es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de 8.5 % (p/v).

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato y, (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato y, (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato a una concentración 10 mM y (iv) un poliol. En una

modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato a una concentración 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, un amortiguador de acetato es el único amortiguador presente en la formulación. En determinadas modalidades, el poliol es un azúcar, alcohol de azúcar o ácido de azúcar. En una modalidad, el poliol es azúcar. En una modalidad, el poliol es alcohol de azúcar. En una modalidad, el poliol es ácido de azúcar. En una modalidad específica, el poliol es sacarosa. En una modalidad, la concentración de sacarosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de sacarosa es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es maltosa. En una modalidad, la concentración de maltosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de maltosa es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es trehalosa. En una modalidad, la concentración de trehalosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de trehalosa es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es manitol. En una modalidad, la concentración de manitol es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de manitol es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de 8.5% (p/v). En una modalidad específica, el poliol es sorbitol. En una modalidad, la concentración del sorbitol es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración del sorbitol es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de 8.5 % (p/v). En una modalidad, el tensioactivo es un polisorbato. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 20. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 40. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 60. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 80. En una modalidad, la concentración del tensioactivo

es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005 % (p/v).

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato y, (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato y, (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un

amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato a una concentración 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato a una concentración 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, un amortiguador de succinato es el único amortiguador presente en la formulación. En determinadas modalidades, el poliol es un azúcar, alcohol de azúcar o ácido de azúcar. En una modalidad, el poliol es azúcar. En una modalidad, el poliol es alcohol de azúcar. En una modalidad, el poliol es ácido de azúcar. En una modalidad específica, el poliol es sacarosa. En una modalidad, la concentración de sacarosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de sacarosa es de 8-9% (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es maltosa. En una modalidad, la concentración de maltosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de maltosa es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es trehalosa. En una modalidad, la concentración de trehalosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de trehalosa es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la

concentración de trehalosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es manitol. En una modalidad, la concentración de manitol es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de manitol es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es sorbitol. En una modalidad, la concentración del sorbitol es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración del sorbitol es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de 8.5 % (p/v). En una modalidad, el tensioactivo es un polisorbato. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 20. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 40. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 60. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 80. En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005 % (p/v).

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado

en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina y, (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina y, (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina a una concentración 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina a una concentración 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, un amortiguador de histidina es el único amortiguador presente en la formulación. En determinadas modalidades, el poliol es un azúcar,

alcohol de azúcar o ácido de azúcar. En una modalidad, el poliol es azúcar. En una modalidad, el poliol es alcohol de azúcar. En una modalidad, el poliol es ácido de azúcar. En una modalidad específica, el poliol es sacarosa. En una modalidad, la concentración de sacarosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de sacarosa es de 8-9% (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es maltosa. En una modalidad, la concentración de maltosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de maltosa es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es trehalosa. En una modalidad, la concentración de trehalosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de trehalosa es de 8-9% (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es manitol. En una modalidad, la concentración de manitol es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de manitol es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es sorbitol. En una modalidad, la concentración del sorbitol es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración del sorbitol es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de 8.5 % (p/v). En una modalidad, el tensioactivo es un polisorbato. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 20. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 40. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 60. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 80. En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es

de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005 % (p/v).

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato y, (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato y, (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un

anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato a una concentración 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato a una concentración 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, un amortiguador de citrato es el único amortiguador presente en la formulación. En determinadas modalidades, el poliol es un azúcar, alcohol de azúcar o ácido de azúcar. En una modalidad, el poliol es azúcar. En una modalidad, el poliol es alcohol de azúcar. En una modalidad, el poliol es ácido de azúcar. En una modalidad específica, el poliol es sacarosa. En una modalidad, la concentración de sacarosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de sacarosa es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de 8.5% (p/v). En una modalidad específica, el poliol es maltosa. En una modalidad, la concentración de maltosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de maltosa es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es trehalosa. En una modalidad, la concentración de trehalosa es de 5-10% (p/v). En una modalidad, la concentración de trehalosa es de 8-9% (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es manitol. En una modalidad, la concentración de manitol es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de manitol es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es sorbitol. En una modalidad, la concentración del sorbitol es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración del sorbitol es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de 8.5 % (p/v). En una modalidad, el tensioactivo es un polisorbato. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 20. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato-40.

En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 60. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato-80. En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005 % (p/v).

En una modalidad específica, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que se une a PD-1, donde la formulación tiene un pH de 5.2 y comprende (i) amortiguador de acetato de sodio 10 mM, (ii) 8.5 % (p/v) de sacarosa y (iii) 0.005 % (p/v) de polisorbato 80. En otra modalidad específica, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un fragmento de unión al antígeno que se une a PD-1, donde la formulación tiene un pH de 5.2 y comprende (i) amortiguador de acetato de sodio 10 mM, (ii) 8.5 % (p/v) de sacarosa y (iii) 0.005 % (p/v) de polisorbato 80.

En determinada modalidad de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD-1. En otras modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un fragmento de unión al antígeno de PD-1.

En algunas modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD-1 que comprende una VL que comprende

CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 como se establece en la **Tabla 1**. En algunas modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD-1 que comprende una VL que comprende CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de PD1AB-1 como se establece en la **Tabla 1**. En algunas modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD-1 que comprende una VL que comprende CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de PD1AB-2 como se establece en la **Tabla 1**. En algunas modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD-1 que comprende una VL que comprende CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de PD1AB-3 como se establece en la **Tabla 1**. En algunas modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD-1 que comprende una VL que comprende CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de PD1AB-4 como se establece en la **Tabla 1**. En algunas modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD-1 que comprende una VL que comprende CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de PD1AB-5 como se establece en la **Tabla 1**. En algunas modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD-1 que comprende una VL que comprende CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de PD1AB-6 como se establece en la **Tabla 1**.

En otras modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD-1 que comprende una VH que comprende CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 como se establece en la **Tabla 2**. En algunas modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD-1 que comprende una VH que comprende CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH de PD1AB-1 como se establece en la **Tabla 2**. En algunas modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD-1 que comprende una VH que comprende CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH de PD1AB-2 como se establece en la **Tabla 2**. En algunas modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD-1 que comprende una VH que comprende CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH de PD1AB-3 como se establece en la **Tabla 2**. En algunas modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD-1 que comprende una VH que comprende CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de

VH de PD1AB-4 como se establece en la **Tabla 2**. En algunas modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD-1 que comprende una VH que comprende CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH de PD1AB-5 como se establece en la **Tabla 2**. En algunas modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD-1 que comprende una VH que comprende CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH de PD1AB-6 como se establece en la **Tabla 2**.

En otras modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD-1 que comprende (a) una VL que comprende CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 como se establece en la **Tabla 1** y (b) una VH que comprende CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 como se establece en la **Tabla 2**. En una modalidad de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD-1 que comprende (a) una VL que comprende CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de PD1AB-1 como se establece en la **Tabla 1** y (b) una VH que comprende CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH de cualquiera de PD1AB-1 como se establece en la **Tabla 2**. En una modalidad de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD-1 que comprende (a) una VL que comprende CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de PD1AB-2 como se establece en la **Tabla 1** y (b) una VH que comprende CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH de PD1AB-2 como se establece en la **Tabla 2**. En una modalidad de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD-1 que comprende (a) una VL que comprende CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de PD1AB-3 como se establece en la **Tabla 1** y (b) una VH que comprende CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH de PD1AB-3 como se establece en la **Tabla 2**. En una modalidad de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD-1 que comprende (a) una VL que comprende CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de PD1AB-4 como se establece en la **Tabla 1** y (b) una VH que comprende CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH de PD1AB-4 como se establece en la **Tabla 2**. En una modalidad de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD-1 que comprende (a) una VL que comprende CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de PD1AB-5 como se establece en la **Tabla 1** y (b) una VH que comprende CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH de PD1AB-5 como se establece en la **Tabla 2**. En una modalidad de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD-1 que comprende (a) una VL que comprende CDR1

de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de PD1AB-6 como se establece en la **Tabla 1** y (b) una VH que comprende CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH de PD1AB-6 como se establece en la **Tabla 2**.

En determinadas modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD1AB-1. En algunas modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD1AB-2. En otras modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD1AB-3. En algunas modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD1AB-4. En otras modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD1AB-5. En algunas modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende un anticuerpo de PD1AB-6. En determinadas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo de PD-1 que es un anticuerpo IgG1. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo de PD-1 que es un anticuerpo de variante IgG1. En algunas modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende PD1AB-6-K3. En algunas modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende PD1AB-6-4P.

En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente son formulaciones farmacéuticas acuosas.

En determinadas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente son estables. La estabilidad de las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente puede medirse a una temperatura seleccionada durante un período de tiempo seleccionado. En una modalidad, el anticuerpo en las formulaciones líquidas es estable en una forma líquida durante al menos alrededor de 3 meses. En una modalidad, el anticuerpo en las formulaciones líquidas es estable en una forma líquida durante al menos alrededor de 4 meses. En una modalidad, el anticuerpo en las formulaciones líquidas es estable en una forma líquida durante al menos alrededor de 5 meses. En una modalidad, el anticuerpo en las formulaciones líquidas es estable en una forma líquida durante al menos alrededor de 6 meses. En una modalidad, el anticuerpo en las formulaciones líquidas es estable en una forma líquida durante al menos alrededor de 12 meses. En una modalidad, el anticuerpo en las formulaciones líquidas es estable en una forma líquida durante al menos alrededor de 18 meses. En una modalidad, el anticuerpo en las formulaciones líquidas es estable en una forma líquida durante al menos alrededor de 24 meses. Los valores e intervalos intermedios a los períodos de tiempo mencionados anteriormente también se contemplan, por

ejemplo, alrededor de 3, 4, 5, 6. 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 meses. Además, se pretende incluir los intervalos de valores que utilizan una combinación de cualquiera de los valores establecidos anteriormente como límites superiores y/o inferiores. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica es estable a -70 ºC. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica es estable a 4 ºC. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica es estable a 25 ºC. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica es estable a 30 ºC. En una modalidad específica, la formulación farmacéutica es estable durante al menos 12 meses cuando se almacena a -70 °C ± 10 °C. En otras modalidades, la formulación farmacéutica es estable durante al menos 6 meses cuando se almacena a 5 ºC ± 3 ºC.

Se proporciona adicionalmente en la presente un método para realizar las diversas formulaciones farmacéuticas descritas en la presente, que comprende: (a) cultivar una célula en un medio, donde la célula comprende uno o más polinucleótidos que comprenden una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena pesada, una cadena ligera o tanto una cadena pesada como una cadena ligera del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este proporcionado en la presente; (b) recolectar el medio; y (c) someter el medio a una serie de etapas de purificación.

En determinadas modalidades de los métodos, las etapas de purificación comprenden: (i) una cromatografía de afinidad; (ii) una inactivación viral; (iii) una cromatografía de intercambio de iones; (iv) una filtración viral; y (v) una ultrafiltración/diafiltración. En una modalidad, la cromatografía de afinidad es una cromatografía de afinidad de proteína A. En otra modalidad, la etapa de inactivación viral es una etapa de inactivación viral de pH bajo. En aun otra modalidad, la cromatografía de intercambio de iones es una cromatografía de intercambio de aniones. En aun otra modalidad, la cromatografía de afinidad es una cromatografía de afinidad de proteína A, la etapa de inactivación viral es una etapa de inactivación viral de pH bajo y la cromatografía de intercambio de iones es una cromatografía de intercambio de aniones.

En determinadas modalidades de los métodos, las etapas de purificación comprenden: (i) una cromatografía de afinidad de proteína A; (ii) una inactivación viral de pH bajo; (iii) una cromatografía de intercambio de aniones; (iv) una etapa de filtración viral; y (v) una ultrafiltración/diafiltración.

En algunas modalidades, el método para realizar las diversas formulaciones farmacéuticas descritas en la presente comprende adicionalmente una etapa de formulación.

4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las **FIGS. 1A-1B** muestran que los anticuerpos anti-PD-1 que atenúan el linfocito T (PD1AB) no compiten con PD-L1 (PD-L1-DyL650 denota PD-L1 conjugada con el tinte DyL650) que se une PD-1: **(A)** PD1AB-1, PD1AB-2 y PD1AB-6; **(B)** PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4 y PD1AB-5. MDX 4H1, un anticuerpo antagonista, bloquea la unión de PD-L1 a PD-1.

La **FIG. 2** muestra que la sitio de interacción PD-1:PD1AB-6 se encuentra en un lateral distal de PD-

1 con respecto al sitio de interacción PD-1:PD-L1.

La **FIG. 3** muestra que el Fab PD1AB-6 se une contra una lámina de PD-1 β, con interacciones sustanciales formadas con un bucle de PD-1 compuesto por los residuos 100-105.

La **FIG. 4** muestra las secuencias de aminoácidos de cadena pesada (HC, por sus siglas en inglés) y cadena ligera (LC, por sus siglas en inglés) de PD1AB-6-IgG1 y HC de sus variantes PD1AB-6-K3 y PD1AB-6-4P.

Las **FIGS. 5A-5B** muestran la afinidad de PD1AB-6-IgG1 para PD-1 de cynomolgus **(A)** o humano **(B)** expresada en células CHO.

La **FIG.** 6 representa la unión de PD1AB-6-IgG1, control de isotipo y proteína de fusión de Fc de PD-L1 (hPD-L1 Fc) a la PBMC humana activada regulada en linfocitos T CD4+.

La **FIG.** 7 representa la unión de PD1AB-6-IgG1, control de isotipo y proteína de fusión de Fc de PD-L1 (hPD-L1 Fc) a la PBMC de cynomolgus activada regulada en linfocitos T CD4+.

Las **FIGS. 8A-8D** muestran la unión de las variantes PD1AB-6 a FcγRI **(A)**, FcγRIIIa (V158) **(B)** o FcγRIIb **(C)** expresadas en células HEK293 mediante el uso de detección Cisbio Tag-lite™ y **(D)** los valores EC_{50} de las variantes PD1AB-6 que se unen a FcγRI, FcγRIIIa (V158) o FcγRIIb.

Las **FIGS. 9A-9C** muestran las variantes PD1AB-6 que se unen a to FcγRIIIa (V158) **(A)** o FcγRI **(B)** expresado en células CHO mediante el uso de FACS y **(C)** los valores de EC_{50} de las variantes de los anticuerpos PD-1 que se unen a FcγRI o FcγRIIIa.

Las **FIGS. 10A-10B** representan la actividad de ADCC de las variantes de PD1AB-6 y un Fc de IgG1 humana de control entre dos representantes de cuatro donantes saludables individuales: **(A)** Donante 7 y **(B)** Donante 8.

La **FIG. 11** representa la actividad de CDC de las variantes PD1AB-6. Los datos representan los 3 experimentos independientes. (i) actividad de CDC de PD1AB-6-IgG1 e IgG1 CD20 antihumana; (ii) actividad de CDC de PD1AB-6-IgG1 y PD1AB-6-K3; (iii) actividad de CDC de PD1AB-6-4P y el anticuerpo de control del isotipo IgG4 humano comercial y la proteína de Fc de IgG1 humana.

La **FIG. 12** representa la actividad de atenuación potente de las variantes PD1AB-6 en el ensayo de PBMC humana, medida por los niveles de IL-2 en sobrenadantes de cultivos a 24 horas luego de la simulación.

La **FIG. 13** representa la actividad de PD1AB-6-K3 en un ensayo de sangre entera humana. La gráfica muestra una curva representativa del donante 4 utilizada para calcular la EC_{50} de la inhibición de IFN-γ. La tabla muestra los valores de EC_{50} de la inhibición de IFN-γ para 4 donantes saludables con las variantes PD1AB-6 y CTLA4Ig.

Las **FIGS. 14A-14C** representan la regulación por disminución de la expresión de PD-1 por PD1AB-6-IgG1 como se determina mediante (A) la tinción del isótopo con respecto a PD-1 en linfocitos T

CD3+ en PBMC humana activada con anti-CD3 + anti-CD28 durante 48 horas, (B) la expresión de PD-1 en la PBMC tratadas con el isotipo IgG1 con respecto a PD1AB-6-IgG1 (la detección del anticuerpo anti-PD-1 no es bloqueado por PD1AB-6) y (C) la expresión de PD-1 en linfocitos T CD3+ en PBMC humana de 3 donantes diferentes, activadas con anti-CD3 + anti-CD28 y tres concentraciones diferentes de ya sea el isotipo IgG1 o PD1AB-6-IgG1.

Las **FIGS. 15A-15C** muestran la unión de **(A)** PD1AB-6-IgG1, **(B)** PD1AB-6-4P y **(C)** PD1AB-6-K3 al antígeno de PD-1 en Biacore® T200.

La **FIG. 16** muestra un análisis de calorimetría diferencial de barrido de las variantes PD1AB-6.

La **FIG. 17** muestra la estabilidad de PD1AB-6-K3 a 40 ºC, como se mide mediante un cambio semanal en el contenido de monómeros en un intervalo de pH.

La **FIG. 18** muestra un aumento en el tamaño de partículas de submicrones en 8 semanas en la condición de estrés térmico de 40 ºC, como se mide mediante DLS en un intervalo de amortiguadores y pH para PD1AB-6-K3 expresado en células CHO.

La **FIG. 19** muestra la tasa de aumento en la turbiedad en 8 semanas en la condición de estrés térmico de 40 ºC, como se mide mediante A360 en un intervalo de amortiguadores y pH para PD1AB-6-K3 expresado en células CHO.

La **FIG. 20** muestra la estabilidad de PD1AB-6-K3 a 5 ºC, como se mide mediante un cambio semanal en el contenido de monómeros en un intervalo de pH.

Las **FIGS. 21A-21B** ilustra los diagramas de flujo del proceso de fabricación de la sustancia de fármaco de PD1AB-6-K3 que **(A)** muestran el cultivo celular corriente arriba y las etapas de recolección y **(B)** muestran las etapas de purificación corriente abajo.

La **FIG. 22** es una ilustración esquemática del diseño experimental para un modelo factorial completo de dos grupos (2x2) de los efectos del pH y la concentración de tensioactivo (por ejemplo, PS-80) en las muestras de las formulaciones con acetato de sodio 10 mM, sacarosa al 9 % (p/v) y 125 mg/ml de anticuerpos PD1AB-6-K3.

Las **FIGS. 23A-23D** representa los resultados de la cromatografía de exclusión de tamaño (SEC, por sus siglas en inglés) en diferentes puntos temporales para cuantificar la fracción del monómero, las especies de peso molecular alto (HMW, por sus siglas en inglés) y especies de peso molecular bajo (LMW, por sus siglas en inglés) (fragmentos o cortes) del anticuerpo en formulaciones candidatas. **(A)** Resultados del análisis SEC de las formulaciones de anticuerpo candidatas que tienen anticuerpo 125 mg/ml, acetato de sodio 10 mM, sacarosa al 9 % (p/v), PS-80 al 0.005 % (p/v) y ajustado a diferente pH (es decir, pH 5.2, 5.5 y 5.8) luego de almacenarse a 4 ºC durante 12 semanas. Se incluyó una formulación de control almacenada a -80 ºC. El panel izquierdo es una vista agrandada del área inferior entre 10 y 20 (minutos de tiempo elución) en el panel derecho. Se muestra el cambio dentro de **(B)** 12 semanas, **(C)** 26 semanas o **(D)** 14 meses de la fracción (%) de

HMW del anticuerpo en formulaciones candidatas almacenadas a 4 ºC. Las barras de error son desviaciones estándar de inyecciones replicadas de un estándar interno y representan la precisión del método/integración.

Las **FIGS. 24A-24C** representan los resultados de SEC en diferentes puntos temporales para cuantificar la fracción del monómero, especies de HMW (agregados) y especies de LMW (fragmentos o cortes) del anticuerpo en formulaciones candidatas **(A)** Resultados del análisis de SEC de formulaciones del anticuerpo candidatas que tienen anticuerpo 125 mg/ml, acetato de sodio 10 mM, sacarosa al 9 % (p/v), PS-80 al 0.005 % (p/v) y ajustado a diferente pH (es decir, pH 5.2, 5.5 y 5.8) luego de almacenarse a 25 ºC durante 12 semanas. Se incluyó una formulación de control almacenada a -80 ºC. El panel izquierdo es una vista agrandada del área inferior entre 10 y 20 (minutos de tiempo elución) en el panel derecho. Se muestra el cambio dentro de **(B)** 12 semanas, **(C)** 26 semanas de la fracción (%) de HMW del anticuerpo en formulaciones candidatas almacenadas a 25 ºC. Las barras de error son desviaciones estándar de inyecciones replicadas de un estándar interno y representan la precisión del método/integración.

Las **FIGS. 25A-25C** representan los resultados de SEC en diferentes puntos temporales para cuantificar la fracción del monómero, las especies de HMW y especies de LMW (fragmentos o cortes) del anticuerpo en formulaciones candidatas. **(A)** Resultados del análisis SEC de las formulaciones de anticuerpo candidatas que tienen anticuerpo 125 mg/ml, acetato de sodio 10 mM, sacarosa al 9 % (p/v), PS-80 al 0.005 % (p/v) y ajustado a diferente pH (es decir, pH 5.2, 5.5 y 5.8) luego de almacenarse a 40 ºC durante 4 semanas. Se incluyó una formulación de control almacenada a -80 ºC. El panel izquierdo es una vista agrandada del área inferior entre 10 y 20 (minutos de tiempo elución) en el panel derecho. Se muestra el cambio dentro de 4 semanas de la fracción (%) de **(B)** HMW o **(C)** LMW del anticuerpo en formulaciones candidatas almacenadas a 40 ºC. Las barras de error son desviaciones estándar de inyecciones replicadas de un estándar interno y representan la precisión del método/integración.

La **FIG. 26** muestra los resultados del análisis CE-SDS de formulaciones de anticuerpo candidatas que tienen anticuerpo 125 mg/ml, acetato de sodio 10 mM, sacarosa al 9 % (p/v) y diferentes combinaciones del contenido de PS-80 (que varían de 0.005 % (p/v) y valores de pH (que varían de pH 5.2 a pH 5.8) luego de que las formulaciones candidatas fueran almacenadas a 5 ºC, 25 ºC o 40 ºC durante 4 semanas. Cada barra muestra la cuantificación de fracción de LMW (%) del anticuerpo en formulaciones candidatas como fue detectado por el CE-SDS. Se incluyó una formulación de control almacenada a -80 ºC.

La **FIG. 27** muestra los resultados del análisis CE-SDS de formulaciones de anticuerpo candidatas que tienen anticuerpo 125 mg/ml, acetato de sodio 10 mM, sacarosa al 9 % (p/v) y diferentes combinaciones del contenido de PS-80 (que varían de 0.005 % (p/v) y valores de pH (que varían de

pH 5.2 a pH 5.8) luego de que las formulaciones candidatas fueran almacenadas a 4 ºC durante 26 semanas. Se muestran los picos que representan el HMW, el monómero y las fracciones de LMW.

Las **FIGS. 28A-28B** muestran los resultados de la microscopía de imagen de flujo de las formulaciones de anticuerpo candidatas que tienen anticuerpo 125 mg/ml, acetato de sodio 10 mM, sacarosa al 9 % (p/v) y diferentes combinaciones del contenido de PS-80 (que varían de 0.005 % (p/v) y valores de pH (que varían de pH 5.2 a pH 5.8) luego de que las formulaciones candidatas fueran almacenadas a **(A)** 4 ºC durante 12 semanas o **(B)** 25 ºC durante 12 semanas. Se muestran las densidades (conteos/ml) de partículas subvisibles en los intervalos de tamaño ≥2 µm, ≥10 µm y ≥25 µm.

La **FIG. 29** muestra los resultados del análisis de microscopía de imagen de flujo de las formulaciones de anticuerpo candidatas que tienen anticuerpo 125 mg/ml, acetato de sodio 10 mM, sacarosa al 9 % (p/v) y diferentes combinaciones del contenido de PS-80 (que varían de 0.005 % (p/v) y valores de pH (que varían de pH 5.2 a pH 5.8) luego de que las formulaciones candidatas fueran almacenadas a 4 ºc durante 12 y/o 26 semanas. Se muestran las densidades (conteos/ml) de partículas subvisibles en los intervalos de tamaño ≥ 10 µm y ≥ 25 µm.

Las **FIGS. 30A-30C** representan los resultados de la distribución de isoformas cargadas con respecto a los anticuerpos en formulaciones candidatas evaluadas mediante el uso de cromatografía de intercambio de cationes (CEX). **(A)** Resultado representativo del análisis de CEX en anticuerpos formulados en tiempo cero (T0, es decir, antes de las formulaciones candidatas se almacenaran a 4 ºC o 25 ºC). Se muestran tres picos que representan las especies principales, las especies ácidas y las especies básicas del anticuerpo formulado. También se muestra la cuantificación de las **(B)** especies de anticuerpo principales (pico principal) o **(C)** especies de anticuerpo ácidas (pico ácido) identificadas por el análisis de CEX de las formulaciones de candidato que tienen anticuerpo 125 mg/ml, acetato de sodio 10 mM, sacarosa al 9 % (p/v) y diferentes combinaciones del contenido de PS-80 (que varía de 0.005 % (p/v) y valores de pH (que varían de pH 5.2 a pH 5.8) luego de que las formulaciones candidatas fueran almacenadas a 4 ºC o 25 ºC durante 12 semanas. Los datos en T0 se incluyen como un control.

La **FIG. 31** muestra la cuantificación de las especies de anticuerpo principales (pico principal) identificadas por el análisis de CEX de las formulaciones de candidato que tienen anticuerpo 125 mg/ml, acetato de sodio 10 mM, sacarosa al 9 % (p/v) y diferentes combinaciones del contenido de PS-80 (que varían de 0.005 % (p/v) y valores de pH (que varían de pH 5.2 a pH 5.8) luego de que las formulaciones candidatas fueran almacenadas a 4 ºC durante 12 semanas o 26 semanas. Los datos en T0 se incluyen como un control.

La **FIG. 32** muestra los resultados representativos de la cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC) de las formulaciones de anticuerpo candidatas que tienen anticuerpo 125

mg/ml, acetato de sodio 10 mM, sacarosa al 9 % (p/v) y diferentes combinaciones del contenido de PS-80 (que varía de 0.005 % (p/v) y valores de pH (que varían de pH 5.2 a pH 5.8) luego de que las formulaciones candidatas fueran almacenadas a 4 ºC durante 12 semanas o a 25 ºC durante 12 semanas. HC: cadena pesada; LC: cadena ligera.

Las **FIGS. 33A-33B** representa los resultados del análisis Biacore® de los anticuerpos en las muestras de la formulación. **(A)** Los resultados del ensayo representativo Biacore® para la formulación candidata almacenada en 40 ºC durante 4 semanas (izquierda) y a T0 (derecha). **(B)** La cuantificación de valores K_D (nM) para las formulaciones de anticuerpo candidatas que tienen anticuerpo 125 mg/ml, acetato de sodio 10 mM, sacarosa al 9 % (p/v) y diferentes combinaciones del contenido de PS-80 (que varían de 0.005 % (p/v) y valores de pH (que varían de pH 5.2 a pH 5.8) a T0, o luego de que la formulación candidata fueran almacenadas a 25 ºC durante 4 semanas, o a 40 ºC durante 4 semanas, o a 4 ºC durante 12 semanas o a 25 ºC durante 12 semanas.

Las **FIGS. 34A-34B** representa los resultados del efecto de la agitación en la estabilidad líquida de formulaciones candidatas fue examinada con SEC y MFI. **(A)** Resultados del análisis de SEC de las formulaciones candidatas que tienen anticuerpo 125 mg/ml, acetato de sodio 10 mM (pH 5.2), sacarosa al 8.5 % (p/v), PS-80 al 0.001 % (p/v) o al 0.015 % (p/v), luego de que las formulaciones candidatas se agitaron a 4 ºC durante hasta 24 horas. Se mostró la cuantificación de la fracción HMW en puntos temporales de 0,4, 8 y 24 horas. **(B)** Resultados del microscopio de imagenología de flujo de las formulaciones candidatas que tienen anticuerpo 125 mg/ml, acetato de sodio 10 mM (pH 5.2), sacarosa al 8.5 % (p/v), PS-80 al 0.001 % (p/v) o al 0.015 % (p/v), luego de que las formulaciones candidatas se agitaron a 4 ºC durante 24 horas. Se mostraron las densidades (conteos/ml) de partículas subvisibles en los intervalos de tamaño ≥2 µm, ≥10 µm y ≥25 µm.

Las **FIGS. 35A-35C** muestra el efecto de ciclos de congelación-descongelación en la estabilidad líquida de la formulación candidata se examinó con SEC y MFI. **(A)** Resultados del análisis de SEC de formulaciones candidatas que tienen anticuerpo 125 mg/ml, acetato de sodio 10 mM, sacarosa al 9 % (p/v) y diferentes combinaciones del contenido de PS-80 (que varía de 0.005 % (p/v) y valores de pH (que varían de pH 5.2 a pH 5.8) luego de que las formulaciones candidatas fueran sometidas a ciclos reiterados. Se muestra la cuantificación de la fracción de monómero luego de 0, 3 o 5 ciclos de congelación-descongelación. Las densidades de las partículas subvisibles en los intervalos de tamaños **(B)** ≥10 µm y **(C)** ≥25 µm permanecieron muy por debajo de los estándares de USP para la administración intravenosa como se determinó mediante la microscopía de imagenología de flujo de formulaciones candidatas que tienen anticuerpo 125 mg/ml, acetato de sodio 10 mM, sacarosa al 9 % (p/v) y diferentes combinaciones del contenido de PS-80 (que varían de 0.005 % (p/v) y valores de pH (que varían de pH 5.2 a pH 5.8) luego de que las formulaciones candidatas fueran sometidas a 5 ciclos de congelamiento-descongelamiento.

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se proporcionan en la presente formulaciones farmacéuticas de proteínas de unión, tales como anticuerpos que se unen a PD-1, que incluyen PD-1 humana y/o de cynomolgus, y métodos para llevar a cabo dichas formulaciones farmacéuticas.

En algunas modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, los anticuerpos se unen a PD-1 humana y/o de cynomolgus. En algunas modalidades, las proteínas de unión, tales como los anticuerpos que se unen a PD-1 humana y/o de cynomolgus, no se unen a PD-1 de roedor. En determinadas modalidades, las proteínas de unión de PD-1, que incluyen anticuerpos descritos en la presente, son agonistas (por ejemplo, pueden imitar el efecto del ligando de PD-1 e inducir la señalización de PD-1). En algunas modalidades, las proteínas de unión tales como los anticuerpos a PD-1 proporcionados en la presente (i) se unen a PD-1 humana y/o de cynomolgus, (ii) no compiten por la unión con el ligando de PD-1 (por ejemplo, PD-L1 y/o PD-L2), y/o (iii) inducen la señalización de PD-1. En una modalidad, los anticuerpos PD-1 se unen a PD-1 humana. En una modalidad, los anticuerpos PD-1 se unen a PD-1 de cynomolgus. En una modalidad, los anticuerpos PD-1 se unen a PD-1 humana y PD-1 de cynomolgus. En algunas modalidades, los anticuerpos PD-1 no compiten con PD-L1 por la unión a PD-1. En otras modalidades, los anticuerpos PD-1 no compiten con PD-L2 por la unión a PD-1. En aun otras modalidades, los anticuerpos PD-1 no compiten ni con PD-L1 ni con PD-L2 por la unión a PD-1. En otras modalidades, los anticuerpos PD-1 inducen la señalización de PD-1. En modalidades específicas, los anticuerpos PD-1 proporcionados en la presente se unen tanto a PD-1 humana como a PD-1 de cynomolgus, no compiten por la unión a PD-1 con ninguno de PD-L1 ni PD-L2 e inducen la señalización de PD-1. En algunas modalidades, la unión, la competencia y/o la señalización se someten a ensayo in vitro, por ejemplo, en un ensayo a base de células. En otras modalidades, la unión, la competencia y/o la señalización se someten a un ensayo ex vivo, por ejemplo, en un ensayo de función de linfocitos T. En otras modalidades, la unión, la competencia y/o la señalización se someten a ensayo mediante el uso de una muestra de un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano). En determinadas modalidades, los ensayos incluyen (1) un ensayo de PBMC humano o cynomolgus (ver, por ejemplo, los Ejemplos 5.2.1 y 5.2.2); (2) un ensayo de muestra de sangre entera (ver, por ejemplo, el Ejemplo 5.2.1). En determinadas modalidades, las proteínas de unión, tales como anticuerpos anti-PD-1, como se describen en la presente, exhiben actividades que son consistentes con la función biológica natural de PD-L1 y/o PD-L2. En algunas modalidades, las actividades se exhiben in vitro. En otras modalidades, las actividades se exhiben ex vivo.

En modalidades específicas de diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, las proteínas de unión, tales como los anticuerpos que se unen a PD-1, proporcionadas en la presente comparten la característica común de competir entre sí por la unión de PD-1. Esta

inhibición competitiva puede indicar que cada anticuerpo se une a la misma región de PD-1 (por ejemplo, el mismo epítopo), mediante lo cual se ejercen efectos similares. En determinadas modalidades, los anticuerpos anti-PD-1 proporcionados en la presente incluyen anticuerpos anti-PD-1 humanizados, tales como los derivados de o a base de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 y/o PD1AB-6. En otras modalidades, los anticuerpos anti-PD-1 proporcionados en la presente compiten por la unión con un anticuerpo derivado de o a base de PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 y/o PD1AB-6. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-PD1 tienen secuencias de CDR como se describe en las **Tablas 1-2**. En determinadas modalidades, los anticuerpos anti-PD-1 se unen a un dominio específico o epítopo de PD-1 humano (por ejemplo, residuos 100-105; ver Ejemplo 5.1.4). Además, dicha unión puede atribuirse ampliamente a los residuos de aminoácidos particulares dentro de la región (por ejemplo, G103 y R104; *ver* Ejemplo 5.1.4), que comprende el epítopo reconocido por los anticuerpos anti-PD-1 proporcionados en la presente. En conjunto, los resultados descritos en la presente demuestran que los efectos observados para un anticuerpo anti-PD-1 que deriva de o es a base de PD1AB-6, que incluye un anticuerpo que tiene una o más CDR descritas en las Tablas 1-2, pueden extrapolarse a otros anticuerpos anti-PD-1 proporcionados en la presente que tienen la misma especificidad de epítopo o similar (por ejemplo, las mismas CDR o similares). Por ejemplo, las actividades de los anticuerpos como se muestran en los Ejemplos 5.1.2-3, 5.1.7-10, 5.2.1-3 y 5.3.1, para un anticuerpo anti-PD-1 humanizado de ejemplo, representan las actividades y efectos de los anticuerpos anti-PD-1 proporcionados en la presente.

En algunas modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, las proteínas de unión tales como los anticuerpos anti-PD-1 pueden comprender regiones variables de inmunoglobulina que comprenden una o más CDR como se describe en las **Tablas 1-2**. En dichas proteínas de unión (por ejemplo, anticuerpos anti-PD-1), las CDR pueden unirse con una o más regiones de andamiaje o regiones marco (FR), que dirigen las CDR de forma tal que se logren las propiedades de unión al antígeno adecuadas de las CDR. Dichas proteínas de unión, que incluyen los anticuerpos anti-PD-1, como se describen en la presente, pueden inducir la señalización de PD-1.

5.1 Técnicas generales

Las técnicas y procedimientos descritos o a los que se hace referencia en la presente incluyen aquellos que son generalmente comprendidos y/o comúnmente empleados mediante metodología convencional por los expertos en la técnica, por ejemplo, las metodologías ampliamente utilizadas que se describen en Sambrook et ál., *Molecular Cloning:* A Laboratory Manual (3.ª ed. 2001); Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel *et ál.* eds., 2003); Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic (An ed. 2009); Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols (Albitar ed. 2010); y

Antibody Engineering tomos 1 y 2 (Kontermann y Dübel eds., 2.ª ed. 2010).

5.2 Terminología

A menos que se describa lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen los mismos significados que entiende comúnmente un experto en la técnica. A los efectos de interpretar la presente memoria descriptiva, se aplicará la siguiente descripción de términos y, cuando sea necesario, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y viceversa. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones se incorporan en su totalidad mediante referencia. En el caso de que cualquier descripción de términos incluida entre en conflicto con cualquier documento incorporado en la presente mediante referencia, regirá la descripción de términos indicada a continuación.

Las expresiones "Muerte programada 1", "Muerte celular programada 1", "Proteína PD-1", "PD-1", "polipéptido PD-1" o "PD-1" comprenden un polipéptido ("polipéptido" y "proteína" se utilizan de forma intercambiable en la presente), inclusive cualquier polipéptido natural, de cualquier fuente vertebrada, que incluye mamíferos tales como primates (por ejemplo, seres humanos y monos cynomolgus (cynomolgus)), perros y roedores (por ejemplo, ratones y ratas), a menos que se indique lo contrario. En determinadas modalidades, las expresiones incluyen "polipéptidos PD-1 relacionados" que incluyen variantes de SNP de estos. El término "PD-1" también comprende PD-1 sin procesar de "longitud completa", así como también cualquier forma de PD-1 que sea el resultado del procesamiento en la célula. En algunas modalidades, el PD1 tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:43. El número de acceso GenBank™ U64863 proporciona otra secuencia de ácido nucleico de PD-1 humana de ejemplo.

Los "polipéptidos PD-1 relacionados" incluyen variantes alélicas (por ejemplo, variantes de SNP); variantes de corte y empalme; fragmentos, derivados; variantes de sustitución, eliminación e inserción; polipéptidos de fusión; y homólogos interespecies, que pueden retener la actividad de PD-1. Tal como apreciarán los expertos en la técnica, un anticuerpo anti-PD-1 proporcionado en la presente puede unirse a un polipéptido PD-1, un fragmento de polipéptido PD-1, un antígeno PD-1 y/o un epítopo de PD-1. Un "epítopo" puede ser parte de un antígeno de PD-1 más grande, que puede ser parte de un fragmento de polipéptido PD-1 más grande, que, a su vez, puede ser parte de un polipéptido PD-1 más grande. La PD-1 puede existir en forma natural o desnaturalizada. Los polipéptidos PD-1 descritos en la presente pueden estar aislados de una variedad de fuentes, tal como de tipos de tejido humano o de otra fuente, o preparados mediante métodos recombinantes o sintéticos. Los ortólogos del polipéptido PD-1 también se conocen en la técnica.

Un "dominio extracelular" o "ECD" del polipéptido PD-1 se refiere a una forma del polipéptido PD-1 que básicamente no contiene dominios transmembrana y citoplásmicos. Por ejemplo, un ECD del polipéptido PD-1 tendrá menos de 1 % de dichos dominios transmembrana y/o citoplásmicos y

pueden tener menos del 0.5 % de dichos dominios.

Los términos “PD1AB-6-IgG1,” “IgG1 de PD1AB-6,” “PD1AB-6_IgG1,” “IgG1_PD1AB-6,” y “IgG1-PD1AB-6” se utilizan de forma intercambiable y hacen referencia al anticuerpo PD1AB-6 que tiene una región Fc de IgG1. En determinadas modalidades, el anticuerpo PD1AB-6 comprende una secuencia de aminoácidos de cadena ligera de LC_PD1AB-6-IgG1 (SEQ ID NO:31) y una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de HC_PD1AB-6-IgG1 (SEQ ID NO:32), por ejemplo, como se muestra en la **FIG. 4.**

Los términos “PD1AB-6-K3,” “PD1AB-6-IgG1-K322A,” “PD1AB-6-K322A,” “IgG1_PD1AB-6_K322A,” “IgG1_PD1AB-6_K3,” “IgG1-PD1AB-6-K322A” y “IgG1-PD1AB-6-K3” se utilizan de forma intercambiable y hacen referencia a la variante PD1AB-6 que tiene una sustitución K322A en la región Fc de IgG1. En determinadas modalidades, la variante PD1AB-6 tiene una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de HC_PD1AB-6-IgG1-K322A (SEQ ID NO:33), por ejemplo, tal como se muestra en la **FIG. 4.**

Los términos “PD1AB-6-4P,” “IgG4P_PD1AB-6,” “IgG4P-PD1AB-6,” “PD1AB-6_IgG4P” y “PD1AB-6-IgG4P” se utilizan de forma intercambiable y hacen referencia a la variante PD1AB-6 que tiene una región Fc de IgG4P. En determinadas modalidades, la variante del anticuerpo PD-1 tiene una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de HC_PD1AB-6-IgG4P (SEQ ID NO:34), por ejemplo, tal como se muestra en la **FIG. 4.**

Los términos “PD1AB-6-4PE,” “IgG4PE_PD1AB-6,” “IgG4PE-PD1AB-6” y “PD1AB-6_IgG4PE” y “PD1AB-6-IgG4PE” se utilizan de forma intercambiable y hacen referencia a la variante PD1AB-6 que tiene una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de IgG4PE como HC_PD1AB-6-IgG4PE (SEQ ID NO:35).

La expresión "ligando de PD-1" hace referencia a una molécula que se une al PD-1, por ejemplo, *in vivo* o *in vitro*. Los ejemplos no taxativos del ligando de PD-1 incluyen ligandos naturales, por ejemplo, el ligando 1 de PD-1 (PD-L1, también conocido como B7-H1 o CD274) y el ligando 2 de PD-1 (PD-L2, también se conoce como B7-DC o CD273), y ligandos generados artificialmente.

Los términos "PD-L1" y "PDL-1" se utilizan de forma intercambiable en la presente y hace referencia al ligando 1 de PD-1 (también conocido como B7-H1 o CD274).

Las expresiones "actividad de PD-1", "señalización de PD-1" y "señalización similar al ligando de PD-1" cuando se aplica a una proteína de unión tal como un anticuerpo que se une a PD-1 de la presente descripción, significa que la proteína de unión (por ejemplo, anticuerpo) imita o modula un efecto biológico inducido por la unión del ligando de PD-1 e induce una respuesta biológica que sería el resultado, de otra forma, de la unión del ligando de PD-1 a PD-1, por ejemplo, *in vivo* o *in vitro*. En la evaluación de la especificidad de unión del anticuerpo anti-PD-1, por ejemplo, un anticuerpo o fragmento de este que se une a PD-1 (por ejemplo, PD-1 humana), se cree que el anticuerpo induce

una respuesta biológica cuando la respuesta es igual a o mayor a 5 %, tal como igual o mayor a 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75%, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 125 %, 150 %, 175 % o 200 % de la actividad de un estándar del ligando de PD-1 de tipo salvaje. En una modalidad, el anticuerpo anti-PD-1 o el ligando de PD-1 es inmovilizado (por ejemplo, en una superficie de plástico o esfera). En determinadas modalidades, el anticuerpo tiene las siguientes propiedades: exhibe un nivel de eficacia de igual a o más de 5 % de un estándar de ligando de PD-1, con un EC_{50} de igual a o menos de 100 nM, por ejemplo, 90 nM, 80 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 20 nM, 10 nM, 5 nM, 2 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.2 nM o 0.1 nM en (1) un ensayo de PBMC humana o de cynomolgus (ver, por ejemplo, los Ejemplo 4.2.1 y 4.2.2); o (2) el ensayo de muestra de sangre entera humana (ver, por ejemplo, el Ejemplo 4.2.1).

La expresión "proteína de unión" hace referencia a una proteína que comprende una parte (por ejemplo, una o más regiones de unión tal como CDR) que se une a PD-1, que incluye una PD-1 humana y/o de cynomolgus y, opcionalmente, una parte de andamiaje o marco (por ejemplo, una o más regiones de andamiaje o marco) que permite que la parte de unión adopte una conformación que promueve la unión de la proteína de unión a un polipéptido, fragmento de o epítopo de PD-1. Los ejemplos de dichas proteínas de unión incluye anticuerpos, tal como un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo recombinante, un anticuerpo de cadena simple, un diacuerpo, un triacuerpo, un tetracuerpo, un fragmento de Fab, un fragmento $F(ab')_2$, un anticuerpo IgD, un anticuerpo IgE, un anticuerpo IgM, un anticuerpo IgG1, un anticuerpo IgG2, un anticuerpo IgG3 o un anticuerpo IgG4 y fragmentos de estos. La proteína de unión puede comprender, por ejemplo, un andamiaje de proteínas alternativo o un andamiaje artificial con derivados de CDR o CDR injertados. Tales andamiajes incluyen, de modo no taxativo, andamiajes derivados de anticuerpos que comprenden mutaciones introducidas para, por ejemplo, estabilizar la estructura-tridimensional de la proteína de unión al antígeno, así como también andamiajes totalmente sintéticos que comprenden, por ejemplo, un polímero biocompatible. Ver, por ejemplo, Korndorfer *et ál.*, 2003, Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics 53(1):121-29; y Roque *et ál.*, 2004, Biotechnol. Prog. 20:639-54. Adicionalmente, se pueden utilizar miméticos de anticuerpos peptídicos (“PAM”, por sus siglas en inglés), así como andamiajes basados en miméticos de anticuerpos que utilizan componentes de fibronectina como andamiaje. En el contexto de la presente descripción, se dice que una proteína de unión se une específicamente o se une selectivamente a PD-1, por ejemplo, cuando la constante de disociación (K_D) es $\leq 10^{-7}$ M. En algunas modalidades, las proteínas de unión (por ejemplo, anticuerpos) pueden unirse específicamente a PD-1 con una K_D de alrededor de 10^{-7} M a alrededor de 10^{-12} M. En determinadas modalidades, la proteína de unión (por ejemplo, anticuerpo) puede unirse específicamente a PD-1 con una afinidad alta cuando la K_D es $\leq 10^{-8}$ M o la K_D es $\leq 10^{-9}$ M. En una modalidad, las proteínas de unión (por ejemplo, anticuerpos)

pueden unirse específicamente a PD-1 humana purificada con una K_D de 1 x 10^{-9} M a 10 x 10^{-9} M como se mide mediante Biacore®. En otra modalidad, las proteínas de unión (por ejemplo, los anticuerpos) pueden unirse específicamente a PD-1 humana purificada con una K_D de 0.1 x 10^{-9} M a 1 x 10^{-9} M como se mide mediante KinExA™ (Sapidyne, Boise, ID). En aun otra modalidad, las proteínas de unión (por ejemplo, anticuerpos) se unen específicamente a PD-1 humana expresada en las células con una K_D de 0.1 x 10^{-9} M a 10 x 10^{-9} M. En determinadas modalidades, las proteínas de unión (por ejemplo, anticuerpos) se unen específicamente a PD-1 humana expresada en las células con una K_D de 0.1 x 10^{-9} M a 1 x 10^{-9} M. En algunas modalidades, las proteínas de unión (por ejemplo, anticuerpos) se unen específicamente a PD-1 humana expresada en las células con una K_D de 1 x 10^{-9} M a 10 x 10^{-9} M. En determinadas modalidades, las proteínas de unión (por ejemplo, anticuerpos) se unen específicamente a PD-1 humana expresada en las células con una K_D de alrededor de 0.1 x 10^{-9} M, alrededor de 0.5 x 10^{-9} M, alrededor de 1 x 10^{-9} M, alrededor de 5 x 10^{-9} M, alrededor de 10 x 10^{-9} M o cualquier rango o intervalo de estos. En aun otra modalidad, las proteínas de unión (por ejemplo, anticuerpos) pueden unirse específicamente a PD-1 de cynomolgus expresada en las células con una K_D de 0.1 x 10^{-9} M a 10 x 10^{-9} M. En determinadas modalidades, las proteínas de unión (por ejemplo, anticuerpos) se unen específicamente a PD-1 de cynomolgus expresada en las células con una K_D de 0.1 x 10^{-9} M a 1 x 10^{-9} M. En algunas modalidades, las proteínas de unión (por ejemplo, anticuerpos) se unen específicamente a PD-1 de cynomolgus expresadas en las células con una K_D de 1 x 10^{-9} M a 10 x 10^{-9} M. En determinadas modalidades, las proteínas de unión (por ejemplo, anticuerpos) se unen específicamente a PD-1 de cynomolgus expresada en las células con una K_D de alrededor de 0.1 x 10^{-9} M, alrededor de 0.5 x 10^{-9} M, alrededor de 1 x 10^{-9} M, alrededor de 5 x 10^{-9} M, alrededor de 10 x 10^{-9} M o cualquier rango o intervalo de estos.

Los términos "anticuerpo", "inmunoglobulina" o "Ig" se utilizan de forma intercambiable en la presente y se utilizan en el sentido amplio y comprenden específicamente, por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-PD-1 individuales (que incluyen agonistas, antagonistas, anticuerpos neutralizadores, anticuerpos monoclonales de longitud completa o intactos), composiciones de anticuerpos anti-PD-1 con una especificidad poliepitópica o monoepitópica, anticuerpos policlonales o monovalentes, anticuerpos multivalentes, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos siempre y cuando exhiban la actividad biológica deseada), formados a partir de al menos dos anticuerpos intactos, anticuerpos anti-PD-1 de cadena simple y fragmentos de anticuerpos anti-PD-1, tal como se describe más adelante. Un anticuerpo puede ser humano, humanizado, quimérico y/o madurado por afinidad, así como también un anticuerpo de otra especie, por ejemplo, de ratón y conejo, etc. Se pretende que el término "anticuerpo" incluya un producto de polipéptido de linfocitos B dentro de la clase de inmunoglobulinas de polipéptidos que sea capaz de

unirse a un antígeno molecular específico y esté compuesto por dos pares idénticos de cadenas de polipéptido, donde cada par tiene una cadena pesada (alrededor de 50-70 kDa) y una cadena ligera (alrededor de 25 kDa), cada parte de extremo amino de cada cadena incluye una región variable de alrededor de 100 a alrededor de 130 o más aminoácidos y cada parte de extremo carboxi de cada cadena incluye una región constante. Ver, por ejemplo, Antibody Engineering (Borrebaeck ed., 2.ª ed. 1995); y Kuby, Immunology (3.ª ed. 1997). En modalidades específicas, el antígeno molecular específico puede unirse a un anticuerpo proporcionado en la presente, que incluye un polipéptido PD-1, un fragmento PD-1 o un epítopo PD-1. Los anticuerpos también incluyen, de forma no taxativa, anticuerpos sintéticos, anticuerpos producidos de forma recombinante, anticuerpos camelizados, intracuerpos, anticuerpos antiidiotípicos (anti-Id) y fragmentos funcionales (por ejemplo, fragmentos de unión al antígeno, tales como fragmentos de unión a PD-1) de cualquiera de los anteriores, que hace referencia a una parte de un polipéptido de cadena pesada o ligera de un anticuerpo que retiene algo o la totalidad de la actividad de unión del anticuerpo del que deriva el fragmento. Los ejemplos no taxativos de fragmentos funcionales (por ejemplo, fragmentos de unión al antígeno tales como fragmentos de unión a PD-1) incluyen Fv de cadena simple (scFv) (por ejemplo, que incluyen monoespecíficos, biespecíficos, etc.), fragmentos Fab, fragmentos F(ab'), fragmentos $F(ab)_2$, fragmentos $F(ab')_2$, Fv unidos a disulfuro (dsFv), fragmentos Fd, fragmentos Fv, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos y minicuerpos. En particular, los anticuerpos proporcionados en la presente incluyen moléculas de inmunoglobulina y partes inmunológicamente activas de moléculas de inmunoglobulina, por ejemplo, dominios de unión al antígeno o moléculas que contienen un sitio de unión al antígeno que se une a un antígeno de PD-1 (por ejemplo, una o más CDR de un anticuerpo anti-PD-1). Dichos fragmentos de anticuerpos pueden encontrarse en, por ejemplo, Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual (1989); Mol. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference (Myers ed., 1995); Huston *et ál.*, 1993, Cell Biophysics 22:189-224; Plückthun and Skerra, 1989, Meth. Enzymol. 178:497-515; y Day, Advanced Immunochemistry (2.ª ed. 1990). Los anticuerpos proporcionados en la presente pueden ser de cualquier clase (por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD e IgA) o cualquier subclase (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2) de moléculas de inmunoglobulina. Los anticuerpos anti-PD-1 pueden ser anticuerpos agonistas o anticuerpos antagonistas. Se proporcionan en la presente anticuerpos agonistas con respecto a PD-1, que incluyen anticuerpos que inducen la señalización de PD-1. En modalidades específicas, los anticuerpos agonistas con respecto a PD-1 no compiten por la unión de PD-L1 y/o PD-L2 a PD-1.

El término "anticuerpo monoclonal" tal como se usa en la presente hace referencia a un anticuerpo obtenido a partir de un población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, por ejemplo, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos excepto por posibles mutaciones de origen natural que pueden estar presentes en cantidades menores y cada anticuerpo

monoclonal reconocerá típicamente un epítopo simple en el antígeno. En modalidades específicas, un "anticuerpo monoclonal", tal como se utiliza en la presente, es un anticuerpo producido por un hibridoma único u otra célula, donde el anticuerpo se une a solamente un epítopo de PD-1 como se determina, por ejemplo, mediante ELISA u otro ensayo de unión al antígeno o de unión competitiva conocida en la técnica. El término "monoclonal" no se encuentra limitado a ningún método particular para llevar a cabo el anticuerpo. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales útiles en la presente descripción pueden realizarse por el método de hibridoma descrito por primera vez por Kohler *et al.*, 1975, Nature 256:495, o se pueden llevar a cabo mediante métodos de ADN recombinante en células bacterianas o eucariotas, animales o vegetales (véase, por ejemplo, patente estadounidense n.º 4,816,567). Los anticuerpos monoclonales también se pueden aislar a partir de bibliotecas de anticuerpos en fago mediante las técnicas descritas en Clackson et ál. (1991), *Nature*, 352:624-28; y Marks et ál. (1991), *J. Mol.* Biol. 222:581-97, por ejemplo. Otros métodos para la preparación de líneas celulares clonales y de anticuerpos monoclonales expresados mediante estos son ampliamente conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Short Protocols in Molecular Biology (Ausubel *et ál.* eds., 5.ª ed. 2002). Los métodos de ejemplo de producción de anticuerpos monoclonales se proporcionan en los Ejemplos en la presente.

"Anticuerpos policlonales" como se utilizan en la presente hacen referencia a un grupo de anticuerpo generado en una respuesta inmunogénica con respecto a una proteína que tiene varios epítopos y, por lo tanto, incluye una variedad de diferentes anticuerpos dirigidos hacia los mimos epítopos o epítopos diferentes dentro de la proteína. Los métodos para producir anticuerpos policlonales se conocen en la técnica (Ver, por ejemplo, Short Protocols in Molecular Biology (Ausubel *et ál.* eds., 5.ª ed. 2002)).

En el contexto de un péptido o polipéptido, el término "fragmento" como se utiliza en la presente hace referencia a un péptido o polipéptido que comprende menos que la secuencia de aminoácidos de longitud completa. Dicho fragmento puede generarse, por ejemplo, mediante un corte en el extremo amino, un corte en el extremo carboxi y/o una eliminación interna de uno o más residuos de la secuencia de aminoácidos. Los fragmentos pueden, por ejemplo, ser el resultado del corte y empalme de ARN alternativo o de la actividad de proteasa *in vivo*. En determinadas modalidades, los fragmentos de PD-1 o fragmentos del anticuerpo anti-PD-1 incluyen polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos de al menos 5 residuos de aminoácido contiguos, al menos 10 residuos de aminoácido contiguos, al menos 15 residuos de aminoácido contiguos, al menos 20 residuos de aminoácido contiguos, al menos 25 residuos de aminoácido contiguos, al menos 30 residuos de aminoácido contiguos, al menos 40 de residuos de aminoácido contiguos, al menos 50 residuos de aminoácido contiguos, al menos 60 residuos de aminoácido contiguos, al menos 70 residuos de aminoácido contiguos, al menos 80 residuos de aminoácido contiguos, al

menos 90 residuos de aminoácido contiguos, al menos 100 residuos de aminoácido contiguos, al menos 125 residuos de aminoácido contiguos, al menos 150 residuos de aminoácido contiguos, al menos 175 residuos de aminoácido contiguos, al menos 200 residuos de aminoácido contiguos, al menos 250, al menos 300, al menos 350, al menos 400, al menos 450, al menos 500, al menos 550, al menos 600, al menos 650, al menos 700, al menos 750, al menos 800, al menos 850, al menos 900 o al menos 950 residuos de aminoácido contiguos de la secuencia de aminoácidos de un polipéptido PD-1 o un anticuerpo anti-PD-1. En una modalidad específica, un fragmento de un polipéptido PD-1 o un anticuerpo anti-PD-1 retiene al menos 1, al menos 2, al menos 3 o más funciones del polipéptido o anticuerpo.

Un "antígeno" es un antígeno predeterminado al que puede unirse un anticuerpo de forma selectiva. Un antígeno objetivo puede ser un polipéptido, carbohidrato, ácido nucleico, lípido, hapteno u otro compuesto de origen natural o sintético. En algunas modalidades, el antígeno objetivo es un polipéptido.

Las expresiones "fragmento de unión al antígeno", "dominio de unión al antígeno", "región de unión al antígeno" y expresiones similares hacen referencia a esa parte de un anticuerpo, que comprende los residuos de aminoácidos que interactúan con un antígeno y le confieren al agente de unión su especificidad y afinidad para el antígeno (por ejemplo, las CDR).

Un "epítopo" es el sitio en la superficie de una molécula de antígeno al que se une una molécula de anticuerpo única, tal como una región localizada en la superficie de un antígeno, tal como un polipéptido PD-1 o un fragmento de polipéptido PD-1, que es capaz de unirse a una o más regiones de unión al antígeno de un anticuerpo, y que tiene una actividad antigénica o inmunogénica en un animal, tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que es capaz de provocar una respuesta inmunitaria. Un epítopo que tiene actividad inmunogénica es una parte de un polipéptido que provoca una respuesta al anticuerpo en un animal. Un epítopo que tiene actividad antigénica es una parte de un polipéptido al que un anticuerpo se une como se determina mediante cualquier método conocido en la técnica, que incluye, por ejemplo, mediante un inmunoensayo. No es necesario que los epítopos antigénicos sean inmunogénicos. Los epítopos frecuentemente constituyen agrupaciones de moléculas superficiales químicamente activas, tales como aminoácidos o cadenas laterales de azúcares, y tienen características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Los epítopos de anticuerpo pueden ser epítopos lineales o epítopos conformacionales. Los epítopos lineales se forman mediante una secuencia continua de aminoácidos en una proteína. Los epítopos conformacionales se forman a partir de aminoácidos que son discontinuos en la secuencia de proteínas, pero que se juntan luego de que la proteína se pliega en su estructura tridimensional. Los epítopos inducidos se forman cuando la estructura tridimensional de la proteína se encuentra en una conformación alterada, tal como luego de la

activación o unión de otra proteína o ligando. En determinadas modalidades, un epítopo de PD-1 es un elemento de superficie tridimensional de un polipéptido PD-1. En otras modalidades, un epítopo de PD-1 es un elemento lineal de un polipéptido PD-1. Generalmente, un antígeno tiene varios o muchos epítopos diferentes y puede reaccionar con varios anticuerpos diferentes.

Un anticuerpo une "un epítopo", "esencialmente el mismo epítopo" o "el mismo epítopo" como un anticuerpo de referencia, cuando los dos anticuerpos reconocen epítopos idénticos, superpuestos o adyacentes en un espacio tridimensional. Los métodos más ampliamente utilizados y rápidos para la determinación de si dos anticuerpos se unen a epítopos idénticos, superpuestos o adyacentes en un espacio tridimensional son ensayos de competencia, que pueden configurarse en una cantidad de diferentes formatos, por ejemplo, mediante el uso de un antígeno etiquetado o anticuerpo etiquetado. En algunos ensayos, el antígeno se inmoviliza en una placa de 96 pocillos, o se expresa en una superficie celular, y la capacidad de anticuerpos no etiquetados para bloquear la unión de anticuerpos etiquetados se mide mediante etiquetas radioactivas, fluorescentes o enzimáticas.

"Mapeo de epítopos" es el proceso de identificar los sitios de unión, o epítopos, de anticuerpos en sus antígenos objetivo. "Clasificación de epítopos" es el proceso de agrupar anticuerpos en función de los epítopos que reconocen. Más particularmente, la clasificación de epítopos comprende métodos y sistemas para discriminar las propiedades de reconocimiento de epítopos de diferentes anticuerpos, mediante los ensayos de competencia combinados con procesos informáticos para agrupar anticuerpos en función de sus propiedades de reconocimiento de epítopos e identificar anticuerpos que tienen especificidades de unión distintas.

Los términos "une" o "unión" hacen referencia a una interacción entre moléculas que incluye, por ejemplo, formar un complejo. Las interacciones pueden ser, por ejemplo, interacciones no covalentes que incluyen enlaces de hidrógeno, enlaces iónicos, interacciones hidrofóbicas y/o interacciones de van der Waals. Un complejo también puede incluir la unión de dos o más moléculas unidas mediante enlaces, interacciones o fuerzas covalentes y no covalentes. La intensidad de las interacciones no covalentes totales entre un sitio de unión al antígeno único en un anticuerpo y un epítopo único de una molécula objetivo, tal como PD-1, es la afinidad del anticuerpo o fragmento funcional para ese epítopo. La relación de la tasa de disociación (k_{off}) con respecto a la tasa de asociación (k_{on}) de un anticuerpo con respecto a un antígeno monovalente (k_{off}/k_{on}) es la constante de disociación K_D, que se relaciona de forma inversa con la afinidad. Cuánto más bajo es el valor de K_D, más alta es la afinidad del anticuerpo. El valor de K_D varía para diferentes complejos de anticuerpos y antígeno y depende tanto de la k_{on} como de la k_{off}. La constante de disociación K_D para un anticuerpo proporcionado en la presente puede determinarse mediante el uso de cualquier método proporcionado en la presente o cualquier otro método conocido por los expertos en la técnica. La afinidad en un sitio de unión no siempre refleja la verdadera intensidad de la interacción

entre un anticuerpo y un antígeno. Cuando los antígenos complejos que contienen múltiples determinantes antigénicos de repetición, tal como una PD-1 polivalente, entran en contacto con anticuerpos que contienen múltiples sitios de unión, la interacción del anticuerpo con un antígeno en un sitio aumentará la probabilidad de una reacción en un segundo sitio. La intensidad de dichas interacciones múltiples entre un anticuerpo y un antígeno multivalentes se denomina avidez. La avidez de un anticuerpo puede ser una mejor medida de su capacidad de unión que la afinidad de sus sitios de unión individuales. Por ejemplo, una avidez alta puede compensar una afinidad baja como se encuentra en ocasiones para los anticuerpos IgM pentaméricos, que pueden presentar una afinidad inferior que IgG, pero la avidez alta de IgM, que es el resultado de su multivalencia, le permite unirse al antígeno de manera eficaz.

Las expresiones "anticuerpos que se unen específicamente a PD-1", "anticuerpos que se unen específicamente a un epítopo de PD-1" y expresiones análogas también se utilizan de forma intercambiable en la presente y hacen referencia a los anticuerpos que se unen específicamente a un polipéptido PD-1, tal como un antígeno, fragmento o epítopo de PD-1 (por ejemplo, PD-1 humana, tal como un polipéptido, antígeno o epítopo de PD-1 humana). Un anticuerpo que se une específicamente a PD-1 (por ejemplo, PD-1 humana) puede unirse al dominio extracelular o un péptido derivado del dominio extracelular de PD-1. Un anticuerpo que se une específicamente a un antígeno de PD-1 (por ejemplo, PD-1 humana) puede tener una reactividad cruzada con antígenos relacionados (por ejemplo, PD-1 de cynomolgus). En determinadas modalidades, un anticuerpo que se une específicamente a un antígeno de PD-1 no tiene reactividad cruzada con otros antígenos. Un anticuerpo que se une específicamente a un antígeno de PD-1 puede identificarse, por ejemplo, mediante inmunoensayos, Biacore® u otras técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Un anticuerpo se une específicamente a un antígeno de PD-1 cuando se une a un antígeno de PD-1 con afinidad superior que a cualquier antígeno con reactividad cruzada como se determina mediante el uso de técnicas experimentales, tales como radioinmunoensayos (RIA, por sus siglas en inglés) y ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés). Normalmente, una reacción específica o selectiva será al menos el doble de la señal o ruido de fondo y puede ser más de 10 veces el fondo. Ver, por ejemplo, Fundamental Immunology 332-36 (Paul ed., 2.º ed. 1989) para encontrar una descripción sobre la especificidad de los anticuerpos. Un anticuerpo que se "une a un antígeno de interés" (por ejemplo, un antígeno objetivo, tal como PD-1) es uno que se une al antígeno con suficiente afinidad de forma tal que el anticuerpo sea útil como un agente terapéutico en el direccionamiento a una célula o tejido que expresa el antígeno y no presenta reacción cruzada significativa con otras proteínas. En dichas modalidades, el alcance de la unión del anticuerpo a una proteína “no objetivo” será menor a alrededor de 10 % de la unión del anticuerpo a su proteína objetivo particular, por ejemplo, según la determinación del análisis de clasificación celular activado

por fluorescencia (FACS, por sus siglas en inglés) o RIA. Con respecto a la unión de un anticuerpo a una molécula objetivo, el término “unión específica”, “se une de forma específica a” o es “específico de” un polipéptido particular o un epítopo en un polipéptido objetivo particular indican una unión perceptiblemente diferente a una interacción no específica. La unión específica se puede medir, por ejemplo, mediante la determinación de la unión de una molécula en comparación con la unión de una molécula de control, que generalmente es una molécula de estructura similar que no tiene actividad de unión. Por ejemplo, la unión específica puede determinarse mediante competición con una molécula de control que es similar al objetivo, por ejemplo, un exceso de objetivo no marcada. En este caso, la unión específica se indica si la unión de la objetivo marcada a una sonda se inhibe de forma competitiva por exceso de objetivo no marcado. La expresión "anticuerpo anti-PD-1" o "un anticuerpo que se une a PD-1" incluye un anticuerpo que es capaz de unirse a PD-1 con suficiente afinidad de forma tal que el anticuerpo sea útil, por ejemplo, como un agente de diagnóstico en el direccionamiento a PD-1. La expresión "unión específica", "se une específicamente a" o "es específica de" un polipéptido particular o un epítopo en un objetivo polipeptídico particular como se utiliza en la presente hace referencia a la unión donde una molécula se une a un polipéptido particular o un epítopo en un polipéptido particular sin unirse sustancialmente a ningún otro polipéptido o epítopo de polipéptido. En determinadas modalidades, un anticuerpo que se une a PD-1 tiene una constante de disociación (K_D) de menos de o igual a 10 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0.9 nM, 0.8 nM, 0.7 nM, 0.6 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM o 0.1 nM. En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 se une a un epítopo de PD-1 que se conserva entre PD-1 de diferentes especies (por ejemplo, entre PD-1 humana y de cynomolgus).

El término "compite" cuando se utiliza en el contexto de anticuerpo anti-PD-1 (por ejemplo, anticuerpos antagonísticos y proteínas de unión que se unen a PD-1 y compiten por el mismo epítopo o sitio de unión en un objetivo) significa la competencia como se determina mediante un ensayo en el que el anticuerpo (o fragmento de unión) de este en estudio evita o inhibe la unión específica de una molécula de referencia (por ejemplo, un ligando de referencia o proteína de unión al antígeno de referencia, tal como un anticuerpo de referencia) a un antígeno común (por ejemplo, PD-1 o un fragmento de esta). Pueden usarse numerosos tipos de ensayos de unión competitiva para determinar si un anticuerpo de prueba compite con un anticuerpo de referencia para la unión a PD-1 (por ejemplo, PD-1 humana). Los ejemplos de ensayos que pueden emplearse incluyen RIA directo o indirecto de fase sólida, inmunoensayo de enzimas (EIA, por sus siglas en inglés) directo o indirecto de fase sólida, ensayo sándwich de competencia (ver, por ejemplo, Stahli *et ál.*, 1983, Methods in Enzymology 9:242-53), EIA de biotina-avidina directo de fase sólida (ver, por ejemplo, Kirkland *et ál*., 1986, J. Immunol. 137:3614-19), ensayo etiquetado directo de fase sólida, ensayo sándwich etiquetado directo de fase sólida (ver, por ejemplo, Harlow y Lane, Antibodies, A

Laboratory Manual (1988)), RIA etiquetado directo de fase sólida mediante el uso de una etiqueta de I-125 (ver, por ejemplo, Morel *et ál.*, 1988, Mol. Immunol. 25:7-15) y RIA etiquetado directo (Moldenhauer *et ál.*, 1990, Scand. J. Immunol. 32:77-82). Comúnmente, dicho ensayo implica el uso de un antígeno purificado (por ejemplo, PD-1, tal como PD-1 humana) unido a una superficie sólida, o células que tienen una proteína de unión al antígeno de prueba sin etiquetar (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-1 de prueba) o una proteína de unión al antígeno de referencia etiquetada (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-1 de referencia). La inhibición competitiva se puede medir determinando la cantidad de etiqueta enlazada a la superficie sólida o las células en presencia de la proteína de unión al antígeno de prueba. Usualmente la proteína de unión al antígeno de prueba se presenta en exceso. Los anticuerpos identificados mediante el ensayo de competencia (anticuerpos que compiten) incluyen anticuerpos que se unen al mismo epítopo que el anticuerpo de referencia y anticuerpos que se unen a un epítopo adyacente lo suficientemente cercano al epítopo unido por anticuerpos de referencia para que ocurra el impedimento estérico. Se describen en la presente detalles adicionales con respecto a métodos para la determinación de uniones competitivas. Generalmente, cuando se presenta un exceso de una proteína de anticuerpo competitivo, inhibirá la unión específica de un anticuerpo de referencia a un antígeno común en al menos 30 %, por ejemplo, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 % o 75 %. En algunos ejemplos, la unión se ve inhibida en al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más.

Un anticuerpo "aislado" se encuentra sustancialmente libre de material celular u otras proteínas contaminantes de la fuente celular o de tejido y/u otros componentes contaminantes a partir de los cuales se obtiene el anticuerpo, o se encuentra sustancialmente libre de precursores químicos u otros químicos cuando se sintetiza de forma química. La expresión "sustancialmente libre de material celular" incluye preparaciones de un anticuerpo en las que el anticuerpo se separa de componentes celulares de las células a partir de las cuales se aísla o se produce de forma recombinante. Por lo tanto, un anticuerpo que se encuentra sustancialmente libre de material celular incluye preparaciones de anticuerpos que tienen menos de alrededor de 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 % o 1 % (en peso seco) de proteína heteróloga (también designada en la presente como "proteína contaminante"). En determinadas modalidades, cuando el anticuerpo se produce de forma recombinante, se encuentra sustancialmente libre de un medio de cultivo, por ejemplo, el medio de cultivo representa menos de alrededor de 20 %, 15 %, 10 %, 5 % o 1 % del volumen de la preparación de proteína. En determinadas modalidades, cuando el anticuerpo es producido por síntesis química, se encuentra sustancialmente libre de precursores químicos u otros químicos, por ejemplo, se separa de los precursores químicos u otros químicos que se ven implicados en la síntesis de la proteína. Por consiguiente, dichas preparaciones del anticuerpo tienen menos de alrededor de 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 % o 1 % (en peso seco) de precursores químicos o compuestos

diferentes al anticuerpo de interés. Los componentes contaminantes también pueden incluir, de forma no taxativa, materiales que interferirán con los usos terapéuticos para el anticuerpo y pueden incluir enzimas, hormonas u otros solutos proteináceos o no proteináceos. En determinadas modalidades, el anticuerpo se purificará (1) hasta más de 95 % en peso del anticuerpo como se determina mediante el método Lowry (Lowry *et ál.*, 1951, J. Bio. Chem. 193: 265-75), tal como 96 %, 97 %, 98 % o 99 %, (2) hasta un grado suficiente para obtener al menos 15 residuos de la secuencia de aminoácidos de extremo-N o interna mediante el uso de un secuenciador de taza giratoria o (3) hasta lograr una homogeneidad mediante SDS-PAGE en condiciones de reducción y no reducción mediante el uso de un tinte azul de Coomassie o plateado. El anticuerpo aislado incluye el anticuerpo *in situ* dentro de células recombinantes ya que al menos un componente del entorno natural del anticuerpo no estará presente. Generalmente, sin embargo, el anticuerpo aislado se preparará mediante al menos una etapa de purificación. En modalidades específicas, los anticuerpos proporcionados en la presente se aíslan.

Una unidad de anticuerpos de 4 cadenas es una glicoproteína heterotetramérica compuesta por dos cadenas ligeras (L) idénticas y dos cadenas pesadas (H) idénticas. En el caso de las IgG, la cadena de 4 cadenas generalmente tiene alrededor de 150.000 daltons. Cada cadena L está enlazada a una cadena H mediante un enlace disulfuro covalente, mientras que las dos cadenas H están enlazadas entre sí mediante uno o más enlaces disulfuro dependiendo del isotipo de cadena H. Cada cadena H y L también tiene puentes de disulfuro intracatenarios separados en intervalos regulares. Cada cadena H tiene en el extremo N-terminal un dominio variable (VH) seguido de tres dominios constantes (CH) para cada una de las cadenas α y γ y cuatro dominios CH para los isotipos μ y ε. Cada cadena L tiene en el extremo N un dominio variable (VL) seguido de un dominio constante (CL) en su otro extremo. El VL está alineado con el VH y el CL está alineado con el primer dominio constante de la cadena pesada (CH1). Se cree que los residuos aminoácidos particulares forman una interfaz entre los dominios variables de cadena ligera y cadena pesada. El emparejamiento de un VH y un VL juntos forma un único sitio de unión a antígeno. Para la estructura y propiedades de las diferentes clases de anticuerpos, ver, por ejemplo, Basic and Clinical Immunology 71 (Stites *et ál.* eds., 8.ª ed. 1994).

La expresión "cadena pesada" cuando se utiliza en referencia a un anticuerpo hace referencia a una cadena de polipéptidos de alrededor de 50-70 kDa, donde la parte del extremo amino incluye una región variable de alrededor de 120 a 130 o más aminoácidos y una parte del extremo carboxi incluye una región constante. La región constante puede ser uno de cinco tipos distintos (por ejemplo, isotipos) a los que se hace referencia como alfa (α), delta (δ), épsilon (ε), gamma (γ) y mu (μ), en función de la secuencia de aminoácidos de la región constante de cadena pesada. Las distintas cadenas pesadas difieren en tamaño, α, δ, y γ contienen aproximadamente 450 aminoácidos,

mientras que μ y ε contienen aproximadamente 550 aminoácidos. Cuando se combinan con una cadena ligera, estos tipos distintos de cadenas pesadas originan cinco clases conocidas (por ejemplo, isotipos) de anticuerpos, IgA, IgD, IgE, IgG y IgM, respectivamente, que incluyen cuatro subclases de IgG, principalmente IgG1, IgG2, IgG3 y IgG4. Una cadena pesada puede ser una cadena pesada humana.

La expresión "cadena ligera " cuando se utiliza en referencia a un anticuerpo hace referencia a una cadena de polipéptidos de alrededor de 25 kDa, donde la parte del extremo amino incluye una región variable de alrededor de 100 a alrededor de 110 o más aminoácidos y una parte del extremo carboxi incluye una región constante. La longitud aproximada de una cadena ligera es 211 a 217 aminoácidos. Existen dos tipos distintos, a los que se hace referencia como kappa (κ) o lambda (λ) en función de la secuencia de aminoácidos de los dominios constantes. En la técnica se conocen ampliamente las secuencias de aminoácidos de cadena ligera. Una cadena ligera puede ser una cadena ligera humana.

La expresión "región variable", "dominio variable", "región V" o "dominio V" hace referencia a una parte de las cadenas ligera o pesada de un anticuerpo que se ubica generalmente en el extremo amino de la cadena ligera o pesada y tiene una longitud de alrededor de 120 a 130 aminoácidos en la cadena pesada y alrededor de 100 a 110 aminoácidos en la cadena ligera y se utilizan en la unión y especificidad de cada anticuerpo particular para su antígeno particular. La región variable de la cadena pesada puede denominarse “VH”. La región variable de la cadena ligera puede denominarse “VL”. El término “variable” hace referencia a que determinados segmentos de las regiones variables difieren en gran medida en cuanto a la secuencia entre anticuerpos. La región V media en la unión a antígeno y define la especificidad de un anticuerpo particular por su antígeno particular. No obstante, la variabilidad no se distribuye de manera uniforme en una extensión de 110 aminoácidos de las regiones variables. Por el contrario, las regiones V consisten en extensiones menos variables (por ejemplo, relativamente invariables) denominadas regiones marco (FR) de 15-30 aminoácidos separadas por regiones más cortas de mayor variabilidad (por ejemplo, variabilidad extrema) denominadas “regiones hipervariables”, cada una con 9-12 aminoácidos de longitud. Las regiones variables de cadena pesada y ligera comprenden cuatro regiones FR, y adoptan en gran medida una configuración de lámina β conectada mediante tres regiones hipervariables que forman bucles que conectan y, en algunos casos, forman parte de la estructura de lámina β. Las regiones hipervariables de cada cadena se mantienen juntas en proximidad la una de la otra mediante las FR y, con las regiones hipervariables de la otra cadena, contribuyen a la formación del sitio de unión a antígenos de los anticuerpos (véase, por ejemplo, Kabat *et ál.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest (5.ª ed. 1991)). Las regiones constantes no están implicadas directamente en la unión de un anticuerpo a un antígeno, pero presentan diversas funciones efectoras, como

participación del anticuerpo en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Las regiones variables difieren extensivamente en una secuencia entre diferentes anticuerpos. En modalidades específicas, la región variable es una región variable humana.

La expresión "numeración de residuos de dominio variable según Kabat" o "numeración de posición de aminoácidos según Kabat", y variaciones de estas, hacen referencia al sistema de numeración utilizado por regiones variables de cadena pesada o regiones variables de cadena ligera de la compilación de anticuerpos en Kabat *et ál.*, *supra*. Al usar este sistema de numeración, la secuencia de aminoácidos lineal real puede contener menos aminoácidos o aminoácidos adicionales que corresponden a un acortamiento o una inserción de una FR o una CDR del dominio variable. Por ejemplo, un dominio variable de cadena pesada puede incluir una inserción de un único aminoácido (residuo 52a, de acuerdo con Kabat) luego del residuo 52 y tres residuos insertados (por ejemplo, residuos 82a, 82b y 82c, etc., de acuerdo con Kabat) luego del residuo 82. La numeración de residuos de Kabat se puede determinar para un anticuerpo determinado mediante la alineación en regiones de homología de la secuencia del anticuerpo con una secuencia de numeración de Kabat "estándar". El sistema de numeración de Kabat se utiliza generalmente cuando se hace referencia a un residuo del dominio variable (aproximadamente los residuos 1-107 de la cadena ligera y residuos 1-113 de la cadena pesada) (por ejemplo, Kabat et ál. supra). Generalmente se utiliza el "sistema de numeración EU" o "índice EU" cuando se hace referencia a un residuo en una región constante de cadena pesada de inmunoglobulina (por ejemplo, el índice EU indicado en Kabat et ál., *supra*). El “índice EU como se establece en Kabat” se refiere a la enumeración de residuos del anticuerpo EU IgG1 humano. Se han descrito otros sistemas de numeración, por ejemplo, por AbM, Chothia, Contact, IMGT y AHon.

Una "CDR" hace referencia a una de tres regiones hipervariables (H1, H2 o H3) dentro de la región distinta a la de marco del marco de la lámina β de VH de la inmunoglobulina (Ig o anticuerpo) o una de tres regiones hipervariables (L1, L2 o L3) dentro de la región distinta a la de marco del marco de la lámina β de VL del anticuerpo. Por consiguiente, las CDR son secuencias de región variable intercaladas dentro de las secuencias de región de marco. Las regiones de CDR son ampliamente conocidas por los expertos en la técnica y se definieron por, por ejemplo, Kabat, como las regiones de más hipervariabilidad dentro de los dominios variables (V) del anticuerpo (Kabat *et ál.*, 1997, J. Biol. Chem. 252:6609-16; Kabat, 1978, Adv. Prot. Chem. 32:1-75). Las secuencias de la región de CDR también fueron definidas estructuralmente por Chothia como aquellos residuos que no son parte del marco de la lámina β conservada y, por lo tanto, son capaces de adaptar diferentes conformaciones (Chothia y Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17). Ambas terminologías son ampliamente conocidas en la técnica. Las secuencias de la región CDR también han sido definidas

por AbM, Contact e IMGT. Las posiciones de las CDR dentro de una región variable de un anticuerpo canónico fueron determinadas por comparación de varias estructuras (Al-Lazikani *et ál.*, 1997, J. Mol. Biol. 273:927-48; Morea *et ál.*, 2000, Methods 20:267-79). Dado que la cantidad de residuos dentro de una región hipervariable varía en diferentes anticuerpos, los residuos adicionales con respecto a las posiciones canónicas se enumeran convencionalmente con una a, b, c y así sucesivamente junto con el número de residuo en el esquema de numeración de la región variable canónica (Al-Lazikani *et ál.*, *supra*). Dicha nomenclatura es conocida, de forma similar, por los expertos en la técnica.

El término "región hipervariable", "HVR" o "HV", cuando se utilizan en la presente hacen referencia a regiones de una región variable de un anticuerpo que son hipervariables en la secuencia y/o forman bucles estructuralmente definidos. Generalmente, los anticuerpos comprenden seis regiones hipervariables: tres en la VH (H1, H2, H3) y tres en la VL (L1, L2, L3). Se emplea en la presente una variedad de descripciones de las regiones hipervariables y quedan comprendidas en esta. Las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de Kabat se basan en la variabilidad de la secuencia y son las más utilizadas comúnmente (*ver,* por ejemplo, Kabat *et ál.*, *supra*). Chothia, en cambio, hace referencia a la ubicación de los bucles estructurales (ver, por ejemplo, Chothia y Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17). El final del bucle CDR-H1 de Chothia, cuando se enumera utilizando la convención de numeración de Kabat, varía entre H32 y H34 dependiendo de la longitud del bucle (esto se debe a que el esquema de numeración de Kabat ubica las inserciones en H35A y H35B; si ninguno de 35A y 35B está presente, el bucle termina en 32; si solo está presente 35A, el bucle termina en 33; si tanto 35A como 35B están presentes, el bucle termina en 34). El software de modelado de anticuerpos AbM de Oxford Molecular emplea las regiones hipervariables de AbM y representan un punto intermedio entre las CDR de Kabat y los bucles estructurales de Chothia (*ver,* por ejemplo, Antibody Engineering tomo 2 (Kontermann and Dübel eds., 2.ª ed. 2010)). Las regiones hipervariables "de contacto" se basan en un análisis de las estructuras cristalinas complejas disponibles. A continuación, se describen los residuos de cada una de estas regiones o CDR hipervariables.

Recientemente, un sistema de numeración universal se desarrolló y se adoptó ampliamente, ImMunoGeneTics (IMGT) Information System® (Lafranc *et ál.*, 2003, Dev. Comp. Immunol. 27(1):55-77). IMGT es un sistema de información integrada que se especializa en inmunoglobulinas (IG), receptores de linfocitos T (TCR, por sus siglas en inglés) y complejos mayores de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) de seres humanos y otros vertebrados. En la presente, se hace referencia a las CDR en término de secuencia de aminoácidos y la ubicación dentro de la cadena ligera y pesada. Ya que la "ubicación" de las CDR dentro de la estructura del dominio variable de inmunoglobulina se conserva entre especies y se presenta en estructuras denominadas bucles,

mediante el uso de sistemas de numeración que alinean secuencias de dominio variable de acuerdo con características estructurales, los residuos de CDR y de marcos pueden identificarse fácilmente. Esta información puede usarse en el injerto y sustitución de residuos de CDR a partir de inmunoglobulinas de una especie en un marco aceptor de, típicamente, un anticuerpo humano. Un sistema de numeración adicional (AHon) fue desarrollado por Honegger y Plückthun, 2001, J. Mol. Biol. 309: 657-70. La correspondencia entre el sistema de numeración, que incluye, por ejemplo, la numeración Kabat y el sistema de numeración único de IMGT, es ampliamente conocida por un experto en la técnica (ver, por ejemplo, Kabat, *supra*; Chothia y Lesk, *supra*; Martin, *supra*; Lefranc *et ál.*, *supra*). En algunas modalidades, las CDR se definen mediante el sistema de numeración de IMGT. En otras modalidades, las CDR se definen por el sistema de numeración de Kabat. En determinadas modalidades, las CDR se definen mediante el sistema de numeración AbM. En otras modalidades, las CDR se definen mediante el sistema Chothia. En otras modalidades, las CDR se definen mediante el sistema de numeración Contacto.

	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contacto
CDR1 de V_H	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35
CDR2 de V_H	56-65	50-65	50-58	53-55	47-58
CDR3 de V_H	105-117	95-102	95-102	96-101	93-101
CDR1 de V_L	27-38	24-34	24-34	26-32	30-36
CDR2 de V_L	56-65	50-56	50-56	50-52	46-55
CDR3 de V_L	105-117	89-97	89-97	91-96	89-96

Las regiones hipervariables pueden comprender las siguientes "regiones hipervariables extendidas": 24-36 o 24-34 (L1), 46-56 o 50-56 (L2) y 89-97 o 89-96 (L3) en la VL, y 26-35 o 26-35A (H1), 50-65 o 49-65 (H2) y 93-102, 94-102 o 95-102 (H3) en la VH. Tal como se usan en la presente, los términos "HVR" y "CDR" se utilizan de forma intercambiable.

La expresión "región constante" o "dominio constante" hace referencia a una parte de extremo carboxi de la cadena ligera y pesada que no se ve implicada directamente en la unión del anticuerpo al antígeno, pero exhibe diversas funciones efectoras, tales como la interacción con el receptor de Fc. La expresión hace referencia a la parte de una molécula de inmunoglobulina que presenta una secuencia de aminoácidos más conservada con relación a la otra parte de la inmunoglobulina, la región variable, que contiene el sitio de unión al antígeno. La región constante puede contener las regiones CH1, CH2 y CH3 de la cadena pesada y la región CL de la cadena ligera.

El término "marco" o "FR" hace referencia a aquellos residuos de región variable que flanquean las CDR. Los residuos FR están presentes, por ejemplo, en anticuerpos de dominio quiméricos,

humanizados, humanos, diacuerpos, anticuerpos lineales y anticuerpos biespecíficos. "FR" son aquellos residuos de dominio variable distintos a los residuos de región hipervariable o CDR.

El término "región Fc" en la presente se usa para definir una región de extremo C de una cadena pesada de inmunoglobulina, que incluye, por ejemplo, regiones Fc de secuencia nativa, regiones Fc recombinantes y regiones Fc variantes. A pesar de que los límites de la región Fc de una cadena pesada de inmunoglobulina pueden variar, la región Fc de cadena pesada IgG humana se define frecuentemente para extenderse desde un residuo de aminoácido en la posición Cys226, o desde Pro230, al extremo carboxilo-de esta. Es posible eliminar la lisina del extremo C (residuo 447 conforme al sistema de numeración EU) de la región Fc, por ejemplo, durante la producción o purificación del anticuerpo o mediante la modificación recombinante del ácido nucleico que codifica una cadena pesada del anticuerpo. Por consiguiente, una composición de anticuerpos intactos puede comprender poblaciones de anticuerpos de los que se eliminaron todos los residuos K447, poblaciones de anticuerpos sin eliminación de residuos K447 y poblaciones de anticuerpos que tienen una mezcla de anticuerpos con el residuo K447 y sin este.

Una "región Fc funcional" posee una "función efectora" de una región Fc de secuencia natural. Los ejemplos de "funciones efectoras" incluyen la unión de C1q; CDC; unión al receptor de Fc; ADCC; fagocitosis; disminución de los receptores de superficie celular (por ejemplo, receptor de linfocitos B), etc. Por lo general, esas funciones efectoras requieren que la región Fc se combine con una región de unión o dominio de unión (por ejemplo, un dominio o región variable de anticuerpo) y pueden evaluarse mediante diversos ensayos tal como se describe.

Una "región Fc de secuencia natural" comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a la secuencia de aminoácidos de una región Fc encontrada en la naturaleza y no manipulada, modificada y/o cambiada (por ejemplo, aislada, purificada, seleccionada, que incluye o combina otras secuencias de dichas secuencias de región variables) por un ser humano. Las regiones Fc de IgG1 humanas de secuencia natural incluyen una región Fc de IgG1 humana de secuencia natural (alotipos A y no A); región Fc de IgG2 humana de secuencia natural; región Fc de IgG3 humana de secuencia natural; y región Fc de IgG4 humana de secuencia natural, así como variantes de origen natural de estas. Por ejemplo, se proporciona una secuencia de aminoácidos de la región Fc de IgG1 humana natural a continuación:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKC**K**VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK (SEQ ID NO:36, K322 enfatizado).

Se proporciona un ejemplo de una secuencia de región Fc de IgG4 humana natural a continuación:
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS
SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**S**CPAPEF**L**GGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK (SEQ ID NO:38, S228 y L235 enfatizados).

[0100] Una "región Fc variante" comprende una secuencia de aminoácidos que defiere de una región Fc de secuencia natural en virtud de al menos una modificación de aminoácido (por ejemplo, sustitución, adición o eliminación). En determinadas modalidades, la región Fc variante tiene al menos una sustitución de aminoácido en comparación con una región Fc de secuencia natural o con la región Fc de un polipéptido original, por ejemplo, de alrededor de una a alrededor de diez sustituciones de aminoácidos o de alrededor de una a alrededor de cinco sustituciones de aminoácidos en una región Fc de secuencia natural o en la región Fc de un polipéptido original. La región Fc variante en la presente puede tener al menos alrededor de 80 % de homología con una región Fc de secuencia natural y/o con una región Fc de polipéptido original o al menos alrededor de 90 % de homología con estas, por ejemplo, al menos alrededor de 95 % de homología con estas. Por ejemplo, una variante con un cambio en el aminoácido K a A en la posición 322 en la secuencia de aminoácidos de Fc de IgG1 humana, región Fc IgG1-K322A, a continuación:
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKC**A**VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK (SEQ ID NO:37, sustitución de K322A enfatizada).

Un ejemplo de una variante con un cambio en el aminoácido S a P en la posición 228 en la secuencia de aminoácidos de Fc de IgG4 humana, región Fc de IgG4P, a continuación:
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS
SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**P**CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK (SEQ ID NO:39, sustitución de S228P enfatizada).

Un ejemplo de una variante con dos cambios de aminoácidos en la posiciones 228 y 235 en la secuencia de aminoácidos de Fc de IgG4 humana, región Fc de IgG4PE, se proporciona a

continuación:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS
SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**P**CPAPEF**E**GGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK (SEQ ID NO:40, sustituciones de S228P y L235E enfatizadas).

El término "variante" cuando se utiliza en relación con PD-1 o con un anticuerpo anti-PD-1 puede hacer referencia a un péptido o polipéptido que comprende uno o más (tales como, por ejemplo, alrededor de 1 a alrededor de 25, alrededor de 1 a alrededor de 20, alrededor de 1 a alrededor de 15, alrededor de 1 a 10, o alrededor de 1 a alrededor de 5) sustituciones, eliminaciones y/o adiciones de secuencia de aminoácidos en comparación con una secuencia natural o no modificada. Por ejemplo, una variante de PD-1 puede ser el resultado de uno o más (tal como, por ejemplo, alrededor de 1 a alrededor de 25, alrededor de 1 a alrededor de 20, alrededor de 1 a alrededor de 15, alrededor de 1 a alrededor de 10 o alrededor de 1 a alrededor de 5) cambios a una secuencia de aminoácidos de una PD-1 natural. También a modo de ejemplo, una variante de un anticuerpo anti-PD-1 puede ser el resultado de uno o más (tal como, por ejemplo, alrededor de 1 a alrededor de 25, alrededor de 1 a alrededor de 20, alrededor de 1 a alrededor de 15, alrededor de 1 a alrededor de 10 o alrededor de 1 a alrededor de 5) cambios a una secuencia de aminoácidos de una PD-1 natural o un anticuerpo anti-PD-1 no modificado previamente. Las variantes pueden ser de origen natural, tales como variantes alélicas o de corte y empalme, o pueden construirse de forma artificial. Las variantes de polipéptidos pueden prepararse a partir de las moléculas de ácidos nucleicos correspondientes que codifican las variantes. En modalidades específicas, la variante de PD-1 o la variante del anticuerpo anti-PD-1 retiene al menos una actividad funcional de PD-1 o del anticuerpo anti-PD-1, respectivamente. En modalidades específicas, una variante de anticuerpo anti-PD-1 se une a PD-1 y/o es antagonista a la actividad de PD-1. En modalidades específicas, una variante de anticuerpo anti-PD-1 se une a PD-1 y/o es agonista a la actividad de PD-1. En determinadas modalidades, la variante se codifica mediante una variante de polimorfismo de nucleótido único (SNP) de una molécula de ácido nucleico que codifica regiones o subregiones VL o VH del anticuerpo PD-1 o anti-PD-1, tales como una o más CDR.

Un anticuerpo “intacto” es uno que comprende una región de unión a antígeno así como CL y al menos regiones constantes de cadena pesada, CH1, CH2 y CH3. Las regiones constantes pueden incluir regiones constantes humanas o variantes de la secuencia de aminoácidos de estas. En determinadas modalidades, un anticuerpo intacto tiene una o más funciones efectoras.

Los “fragmentos de anticuerpo” comprenden una parte de un anticuerpo intacto, tal como la región

de unión al antígeno o variable del anticuerpo intacto. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen, de forma no taxativa, fragmentos Fab, Fab', $F(ab')_2$ y Fv; diacuerpos y didiacuerpos (ver, por ejemplo, Holliger *et ál.*, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:6444-48; Lu *et ál.*, 2005, J. Biol. Chem. 280:19665-72; Hudson *et ál.*, 2003, Nat. Med. 9:129-34; WO 93/11161; y patentes estadounidenses n.º 5,837,242 y 6,492,123); moléculas de anticuerpo de cadena simple (ver, por ejemplo, patentes estadounidenses n.º 4,946,778; 5,260,203; 5,482,858; y 5,476,786); anticuerpos de dominio variable dual (ver, por ejemplo, patente estadounidense n.º 7,612,181); anticuerpos de dominio variable simple (sdAb, por su siglas en inglés) (ver, por ejemplo, Woolven *et ál.*, 1999, Immunogenetics 50: 98-101; y Streltsov *et ál.*, 2004, Proc Natl Acad Sci EUA. 101:12444-49); y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos.

Un "fragmento funcional", "fragmento de unión" o "fragmento de unión al antígeno" de un anticuerpo terapéutico exhibirá al menos una si no algunas o todas las funciones biológicas atribuidas al anticuerpo intacto, la función comprende al menos la unión al antígeno objetivo (por ejemplo, un fragmento de unión a PD-1 o un fragmento que se une a PD-1).

La expresión "proteína de fusión" como se utiliza en la presente hace referencia a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo y una secuencia de aminoácidos de un polipéptido o proteína heterólogo (por ejemplo, un polipéptido o proteína que no forma parte normalmente del anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo de unión al antígeno diferente a-anti-PD-1). El término "fusión" cuando se utiliza en relación con PD-1 o con un anticuerpo anti-PD-1 hace referencia a la unión de un péptido, o fragmento, variante y/o derivado de este con un péptido o polipéptido heterólogo. En determinadas modalidades, la proteína de fusión retiene la actividad biológica de la PD-1 o el anticuerpo anti-PD-1. En determinadas modalidades, la proteína de fusión comprende una región VH del anticuerpo PD-1, una región VL, una CDR de VH (una, dos o tres CDR de VH) y/o CDR de VL (una, dos o tres CDR de VL), donde la proteína de fusión se une a un epítopo de PD-1, un fragmento de PD-1 y/o un polipéptido PD-1.

El término "natural", cuando se utiliza en conexión con materiales biológicos tales como moléculas de ácido nucleico, polipéptidos, células hospedadoras y similares, hace referencia a aquellas que se encuentran en la naturaleza y no se manipulan, modifican y/o cambian (por ejemplo, aíslan, purifican, seleccionan) por un ser humano.

Los anticuerpos proporcionados en la presente pueden incluir anticuerpos "quiméricos" en los cuales una parte de la cadena pesada y/o ligera es idéntica u homóloga a secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de una especie particular o que pertenecen a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras que el resto de la o las cadenas son idénticas u homólogas a las secuencias correspondientes en los anticuerpos derivados de otra especie o que pertenecen a otra clase o subclase de anticuerpo, así como también fragmentos de dichos anticuerpos, siempre y

cuando exhiban la actividad biológica deseada (ver, por ejemplo, la patente estadounidense n.° 4,816,567; y Morrison et ál., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 81:6851-55).

Las formas "humanizadas" de anticuerpos no humanos (por ejemplo, murinos) son anticuerpos quiméricos que incluyen inmunoglobulinas humanas (por ejemplo, un anticuerpo receptor) en el que los residuos de CDR naturales se sustituyen por residuos de la CDR correspondiente de una especie no humana (por ejemplo, anticuerpo donante) tal como ratón, rata, conejo o primate no humano que tiene la especificidad, afinidad y capacidad deseada. En algunos casos, uno o más residuos de la región FR de la inmunoglobulina humana se sustituyen mediante los residuos no humanos correspondientes. Asimismo, los anticuerpos humanizados pueden comprender residuos que no se hallan en el anticuerpo receptor ni en el anticuerpo donante. Estas modificaciones se realizan para perfeccionar adicionalmente el desempeño de los anticuerpos. Una cadena pesada o ligera del anticuerpo humanizado puede comprender sustancialmente la totalidad o al menos una o más regiones variables, en las que todas o sustancialmente todas las CDR corresponden a aquellas de una inmunoglobulina no humana y todas o sustancialmente todas las FR son aquellas de una secuencia inmunoglobulina humana. En determinadas modalidades, el anticuerpo humanizado comprenderá al menos una parte de una región constante de inmunoglobulina (Fc), típicamente aquella de una inmunoglobulina humana. Para más detalles, véase Jones *et ál.*, 1986, Nature 321:522-25; Riechmann *et ál.*, 1988, Nature 332:323-29; Presta, 1992, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-96; Carter *et ál.*, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 89:4285-89; patentes estadounidenses n.º 6,800,738; 6,719,971; 6,639,055; 6,407,213 y 6,054,297.

Un "anticuerpo humano" es uno que tiene una secuencia de aminoácidos que corresponde a la de un anticuerpo producido por un ser humano y/o se ha producido usando cualquiera de las técnicas para producir anticuerpos humanos como se describe en la presente. Esta definición de un anticuerpo humano excluye específicamente un anticuerpo humanizado que comprende residuos de unión al antígeno no humanos. Los anticuerpos humanos pueden producirse mediante el uso de diversas técnicas conocidas en la técnica, que incluyen genotecas de expresión de fagos (Hoogenboom y Winter, 1991, J. Mol. Biol. 227:381; Marks *et ál.*, 1991, J. Mol. Biol. 222:581) y genotecas de expresión de levadura (Chao *et ál.*, 2006, Nature Protocols 1: 755-68). También se encuentran disponibles métodos para la preparación de anticuerpos monoclonales humanos descritos en Cole *et ál.*, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy 77 (1985); Boerner *et ál.*, 1991, J. Immunol. 147(1):86-95; y van Dijk y van de Winkel, 2001, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74. Los anticuerpos humanos pueden prepararse al administrarle el antígeno a un animal transgénico que ha sido modificado para producir dichos anticuerpos como respuesta a una exposición antigénica, pero cuyos locus endógenos fueron desactivados, por ejemplo, ratones (ver, por ejemplo, Jakobovits, 1995, Curr. Opin. Biotechnol. 6(5):561-66; Brüggemann y Taussing, 1997, Curr. Opin.

Biotechnol. 8(4):455-58; y patentes estadounidenses n.° 6,075,181 y 6,150,584 con respecto a la tecnología XENOMOUSE™). Ver también, por ejemplo, Li *et ál.*, 2006, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, 103:3557-62 respecto a los anticuerpos humanos generados mediante una tecnología de hibridoma de linfocitos B humanos.

Un anticuerpo "madurado por afinidad" es uno con una o más alteraciones (por ejemplo, variaciones de secuencia de aminoácidos, que incluyen cambios, adiciones y/o eliminaciones) en una o más HVR de este que tiene como resultado una mejora en la afinidad del anticuerpo para el antígeno, en comparación con un anticuerpo original que no posee esa o esas alteraciones. Los anticuerpos madurados por afinidad pueden tener afinidades nanomolares o incluso afinidades picomolares para el antígeno objetivo. Los anticuerpos de afinidad madura se producen mediante procedimientos conocidos en la técnica. Para una reseña, ver Hudson y Souriau, 2003, Nature Medicine 9:129-34; Hoogenboom, 2005, Nature Biotechnol. 23:1105-16; Quiroz y Sinclair, 2010, Revista Ingeneria Biomedia 4:39-51.

Un anticuerpo "de bloqueo" o un anticuerpo "antagonista" es uno que inhibe o reduce la actividad biológica del antígeno al que se une. Por ejemplo, los anticuerpos de bloqueo o anticuerpos antagonistas inhiben de forma sustancial o completa la actividad biológica del antígeno.

Un anticuerpo "agonista" es un anticuerpo que provoca una respuesta, por ejemplo, una que imita al menos una de las actividades funcionales de un polipéptido de interés (por ejemplo, PD-L1). Un anticuerpo agonista incluye un anticuerpo que es un mimético de un ligando, por ejemplo, donde un ligando se une a un receptor en la superficie celular y la unión induce la señalización celular o actividades celulares mediante una vía de señalización celular intracelular y donde el anticuerpo induce una señalización o activación celular similar. Un "agonista" de PD-1 hace referencia a una molécula que es capaz de activar o aumentar, de otra forma, una o más de las actividades biológicas de PD-1, tal como en una célula que expresa PD-1. En algunas modalidades, un agonista de PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo agonista como se describe en la presente) puede, por ejemplo, actuar mediante la activación o aumento, de otra forma, de la activación y/o vías de señalización celulares de una célula que expresa una proteína PD-1, mediante lo cual aumenta una actividad biológica mediada por PD-1 de la célula con respecto a la actividad biológica mediada por PD-1 en ausencia de un agonista. En algunas modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son anticuerpos anti-PD-1 agonistas, que incluyen anticuerpos que inducen la señalización de PD-1.

La "afinidad de unión" generalmente hace referencia a la intensidad de la suma total de las interacciones no covalentes entre un único sitio de unión de una molécula (por ejemplo, una proteína de unión, tal como un anticuerpo) y su compañero de unión (por ejemplo, un antígeno). Salvo que se indique lo contrario, tal como se usa en la presente, "afinidad de unión" hace referencia a la afinidad de unión intrínseca que refleja una interacción 1:1 entre los miembros de un par de unión

(por ejemplo, anticuerpo y antígeno). La afinidad de una molécula de unión X con respecto a su compañera de unión Y puede estar representada generalmente por la constante de disociación (K_D). La afinidad puede calcularse usando métodos comunes conocidos en la técnica, que incluyen los descritos en la presente. Los anticuerpos de baja afinidad por lo general se unen al antígeno lentamente y tienden a disociarse fácilmente, mientras que los anticuerpos de alta afinidad por lo general se unen al antígeno más rápidamente y tienden a permanecer unidos por más tiempo. Se conocen en la técnica una variedad de métodos para medir la afinidad de unión, cualquiera de ellos puede utilizarse a los efectos de la presente descripción. Las modalidades ilustrativas específicas incluyen lo siguiente. En una modalidad, la "K_D" o "valor de K_D" puede medirse mediante ensayos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante un ensayo de unión. La K_D puede medirse en un RIA, por ejemplo, llevado a cabo con la versión Fab de un anticuerpo de interés y su antígeno (Chen *et ál.*, 1999, J. Mol Biol 293:865-81). El valor de K_D o K_D también puede medirse mediante los ensayos de resonancia de plasmones en la superficie por Biacore®, mediante el uso, por ejemplo, de un Biacore®TM-2000 o un Biacore®TM-3000 o por una interferometría de biocapas mediante el uso de, por ejemplo, el sistema Octet®QK384. Una "tasa de asociación" o "k_{on}" también puede determinarse con las mismas técnicas de resonancia de plasmones de superficie o de interferometría de biocapas descritas anteriormente mediante el uso de, por ejemplo, Biacore®TM-2000 o un Biacore®TM-3000, o el sistema Octet®QK384.

El término "inhibición" o "inhibir", cuando se utiliza en la presente, hace referencia a una inhibición parcial (tal como 1 %, 2 %, 5 %, 10 %, 20 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90%, 95 %, 99 %) o completa (es decir, 100 %).

El término "atenuar", "atenuación" o "atenuado", cuando se utiliza en la presente, hace referencia a una reducción parcial (tal como 1 %, 2 %, 5 %, 10 %, 20 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 %, 95 %, 99 %) o completa (es decir, 100 %) de una propiedad, actividad, efecto o valor.

"Funciones efectoras del anticuerpo" se refiere a las actividades biológicas que se pueden atribuir a la región Fc (por ejemplo, una región Fc de secuencia natural o una región Fc de variante de secuencia de aminoácidos) de un anticuerpo, y varían con el isotipo del anticuerpo. Los ejemplos de funciones efectoras del anticuerpo incluyen, de forma no taxativa: unión a C1q; CDC; unión al receptor de Fc; ADCC; fagocitosis; disminución de receptores de superficie celular (por ejemplo, receptor de linfocitos B); y activación de linfocitos B.

"Funciones efectoras de linfocitos T" hace referencia a las actividades biológicas que pueden atribuirse a varios tipos de linfocitos T, que incluyen, de forma no taxativa, linfocitos T citotóxicos, linfocitos T auxiliares y linfocitos T de memoria. Los ejemplos de funciones efectoras de linfocitos T incluyen: aumento de proliferación de linfocitos T, secreción de citosinas, liberar citotoxinas, expresar moléculas relacionadas con la membrana, destrucción de células objetivo, activación de macrófagos

y activación de linfocitos B.

La "citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos" o "ADCC" se refiere a una forma de citotoxicidad donde la inmunoglobulina secretada unida a receptores de Fc (FcR, por sus siglas en inglés) presentes en determinadas células citotóxicas (por ejemplo, linfocitos citolíticos (NK), neutrófilos y macrófagos) permite que estas células efectoras citotóxicas se unan específicamente a una célula objetivo que porta antígenos y posteriormente destruyan la célula objetivo con citotoxinas. Los anticuerpos "cargan" las células citotóxicas y son absolutamente necesarias para dicha destrucción. Los linfocitos NK, las células primarias para la mediación de ADCC, solamente expresan FcγRIII, mientras que los monocitos expresan FcγRI, FcγRII y FcγRIII. La expresión de FcR de células hematopoyéticas es conocida (ver, por ejemplo, Ravetch y Kinet, 1991, Annu. Rev. Immunol. 9:457-92). Para evaluar la actividad de ADCC de la molécula de interés, puede llevarse a cabo un ensayo de ADCC in vitro (ver, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5,500,362 y 5,821,337). Las células efectoras útiles para tales ensayos incluyen células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y células citolíticas (NK). Alternativa o adicionalmente, la actividad de ADCC de la molécula de interés puede evaluarse in vivo, por ejemplo, en un modelo animal (ver, por ejemplo, Clynes *et ál.*, 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 95:652-56). Pueden seleccionarse anticuerpos con poca o ninguna actividad de ADCC para su uso.

"Fagocitosis celular dependiente del anticuerpo" o "ADCP" hace referencia a la destrucción de las células objetivos mediante fagocitosis mediada por monocitos o macrófagos cuando la inmunoglobulina se une a receptores de Fc (FcR) presentes en determinadas células fagocitóticas (por ejemplo, neutrófilos, monocitos y macrófagos) permiten que estas células fagocitóticas se unan específicamente a una célula objetivo que contiene un antígeno y posteriormente destruyen la célula objetivo. Para evaluar la actividad de ADCP de una molécula de interés, puede llevarse a cabo un ensayo de ADCP in vitro (ver, por ejemplo, Bracher *et ál.*, 2007, J. Immunol. Methods 323:160-71). Las células fagocitóticas útiles para dichos ensayos incluyen células mononucleares de sangre periférica (PBMC), monocitos purificados de PBMC o células U937 diferenciadas con respecto al tipo mononuclear. Alternativa o adicionalmente, la actividad de ADCP de la molécula de interés puede evaluarse in vivo, por ejemplo, en un modelo animal (ver, por ejemplo, Wallace *et ál.*, 2001, J. Immunol. Methods 248:167-82). Pueden seleccionarse anticuerpos con poca o ninguna actividad de ADCP para su uso.

"Receptor de Fc" o "FcR" describen un receptor que se une a la región Fc de un anticuerpo. Un ejemplo de FcR es un FcR humano de secuencia natural. Además, un ejemplo de FcR es uno que se une a un anticuerpo de IgG (por ejemplo, un receptor gamma) e incluye receptores de las subclases FcγRI, FcγRII y FcγRIII, incluidas variantes alélicas y formas sometidas a corte y empalme alternativos de estos receptores. Los receptores FcγRII incluyen FcγRIIA (un “receptor de

activación") y FcγRIIB (un "receptor de inhibición"), que poseen secuencias de aminoácidos similares que difieren principalmente en sus dominios citoplasmáticos (ver, por ejemplo, Daëron, 1997, Annu. Rev. Immunol. 15:203-34). Se conocen diversos FcR (ver, por ejemplo, Ravetch y Kinet, 1991, Annu. Rev. Immunol. 9:457-92; Capel *et ál.*, 1994, Immunomethods 4:25-34; y de Haas *et ál.*, 1995, J. Lab. Clin. Med. 126:330-41). Otros FcR, incluidos los que se identifiquen en el futuro, están abarcados por el término "FcR" en la presente. El término también incluye el receptor neonatal, FcRn, que es responsable de la transferencia de IgG maternas al feto (*ver,* por ejemplo, Guyer *et ál.*, 1976, J. Immunol. 117:587-93; y Kim *et ál.*, 1994, Eu. J. Immunol. 24:2429-34). Las variantes de anticuerpo con una mejora o disminución en la unión a FcR fueron descritas (ver, por ejemplo, WO 2000/42072; patentes estadounidense n.º 7,183,387; 7,332,581; y 7.335,742; Shields *et ál.* 2001, J. Biol. Chem. 9(2):6591-604).

La "citotoxicidad dependiente del complemento" o "CDC" se refiere a la lisis de una célula objetivo en presencia de un complemento. La activación de la vía de complemento clásica comienza mediante la unión del primer componente del sistema de complementos (C1q) a anticuerpos (de la subclase adecuada) que se unen a su antígeno cognado. Para evaluar la activación de complementos, puede llevarse a cabo un ensayo de CDC (véase, por ejemplo, Gazzano-Santoro *et ál.*, 1996, J. Immunol. Methods 202:163). Se describen variantes de polipéptidos con secuencias de aminoácidos de región Fc alterada (polipéptidos con una región Fc variante) y mayor o menor capacidad de unión a C1q (ver, por ejemplo, patente estadounidense n.º 6,194,551; WO 1999/51642; Idusogie *et ál.*, 2000, J. Immunol. 164: 4178-84). Pueden seleccionarse anticuerpos con poca o ninguna actividad de CDC para su uso.

El término "identidad" se refiere a una relación entre las secuencias de dos o más moléculas de polipéptidos o dos o más moléculas de ácido nucleico, según lo determine la alineación y la comparación de secuencias. "Porcentaje (%) de identidad de secuencia de aminoácidos" con respecto a una secuencia de polipéptidos de referencia se define como el porcentaje de residuos de aminoácidos en una secuencia candidata que son idénticos a los residuos de aminoácidos en la secuencia de polipéptidos de referencia, después de alinear las secuencias e introducir espacios, si fuera necesario, para lograr el porcentaje máximo de identidad de secuencia y sin considerar cualquier sustitución conservadora como parte de la identidad de secuencia. La alineación a efectos de determinar el porcentaje de identidad de secuencia de aminoácidos puede lograrse de varias maneras conocidas por el experto en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de software informático disponible al público, tal como el software BLAST, BLAST-2, ALIGN o MEGALIGN (DNAStar, Inc.). Los expertos en la técnica pueden determinar parámetros adecuados para alinear las secuencias, que incluyen cualquier algoritmo necesario para lograr el alineamiento máximo sobre la longitud completa de las secuencias que se comparan.

Una "modificación" de un residuo/posición de aminoácido hace referencia a un cambio en una secuencia de aminoácidos primaria en comparación con una secuencia de aminoácidos inicial, donde los cambios son un resultado de una alteración de secuencia que implica dicho residuo/posición de aminoácido. Por ejemplo, las modificaciones típicas incluyen una sustitución del residuo con otro aminoácido (por ejemplo, una sustitución conservadora o no conservadora), inserción de uno o más (por ejemplo, generalmente, menos de 5, 4 o 3) aminoácidos adyacentes a dicho residuo/posición y/o eliminación de dicho residuo/posición.

En el contexto de un polipéptido, el término "análogo" como se utiliza en la presente hace referencia a un péptido que posee una función similar o idéntica a un polipéptido PD-1, un fragmento de un polipéptido PD-1 o un anticuerpo anti-PD-1, pero no comprende necesariamente una secuencia de aminoácidos similar o idéntica a un polipéptido PD-1, un fragmento de un polipéptido PD-1 o un anticuerpo anti-PD-1, o posee una estructura similar o idéntica de un polipéptido PD-1, un fragmento de un polipéptido PD-1 o un anticuerpo anti-PD-1. Un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos hace referencia a un polipéptido que satisface al menos uno de los siguientes: (a) un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 30 %, al menos 35 %, al menos 40 %, al menos 45 %, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de un polipéptido PD-1, un fragmento de un polipéptido PD-1 o un anticuerpo anti-PD-1 proporcionado en la presente; (b) un polipéptido codificado por una secuencia de nucleótidos que se hibrida en condiciones rigurosas en una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido PD-1, un fragmento de un polipéptido PD-1 o un anticuerpo anti-PD-1 (o región VH o VL de este) descrito en la presente al menos 5 residuos de aminoácido, al menos 10 residuos de aminoácido, al menos 15 residuos de aminoácido, al menos 20 residuos de aminoácido, al menos 25 residuos de aminoácido, al menos 30 residuos de aminoácido, al menos 40 residuos de aminoácido, al menos 50 residuos de aminoácido, al menos 60 residuos de aminoácido, al menos 70 residuos de aminoácido, al menos 80 residuos de aminoácido, al menos 90 residuos de aminoácido, al menos 100 residuos de aminoácido, al menos 125 residuos de aminoácido o al menos 150 residuos de aminoácido (ver, por ejemplo, Sambrook *et ál.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2001); y Maniatis *et ál.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (1982)); o (c) un polipéptido codificado por una secuencia de nucleótidos que es al menos 30 %, al menos 35 %, al menos 40 %, al menos 45 %, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 99 % idéntica a la secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido PD-1, un fragmento de un polipéptido PD-1 o un anticuerpo anti-PD-1 (o una región VH o VL de esta) descrita en la presente. Un polipéptido con estructura similar a un polipéptido PD-

1, un fragmento de un polipéptido PD-1 o un anticuerpo anti-PD-1 proporcionado en la presente hace referencia a un polipéptido que tiene una estructura secundaria, terciaria o cuaternaria similar de un polipéptido PD-1, un fragmento de un polipéptido PD-1 o un anticuerpo anti-PD-1 proporcionado en la presente. La estructura de un polipéptido puede determinarse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, de forma no taxativa, cristalografía de rayos X, resonancia magnética nuclear y microscopía de electrones cristalográfica.

En el contexto de un polipéptido, el término "derivado" como se utiliza en la presente hace referencia a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de un polipéptido PD-1, un fragmento de un polipéptido PD-1 o un anticuerpo que se une a un polipéptido PD-1 que fue alterado por la introducción de las sustituciones, eliminaciones o adiciones de residuos aminoácidos. El término "derivado" como se utiliza en la presente también se refiere a un polipéptido PD-1, un fragmento de polipéptido PD-1 o un anticuerpo que se une a un polipéptido PD-1 que fue modificado químicamente, por ejemplo, por la unión covalente de cualquier tipo de molécula al polipéptido. Por ejemplo, de forma no taxativa, un polipéptido PD-1, un fragmento de un polipéptido PD-1 o un anticuerpo anti-PD-1 puede estar químicamente modificado, por ejemplo, por un aumento o disminución de glicosilación, acetilación, pegilación, fosforilación, amidación, derivación mediante grupos protectores/bloqueadores conocidos, escisión proteolítica, escisión química, unión a un ligando celular u otra proteína, etc. Los derivados se modifican de forma que sean diferentes del péptido o polipéptido natural o inicial, ya sea en el tipo o ubicación de las moléculas enlazadas. Los derivados incluyen además la eliminación de uno o más grupos químicos que se encuentran presentes naturalmente en el péptido o polipéptido. Adicionalmente, un derivado de un polipéptido PD-1, un fragmento de un polipéptido PD-1 o un anticuerpo anti-PD-1 puede contener uno o más aminoácidos no clásicos. Un derivado de polipéptido posee una función similar o idéntica a un polipéptido PD-1, un fragmento de un polipéptido PD-1 o un anticuerpo anti-PD-1 proporcionado en la presente.

El término "hospedador" como se utiliza en la presente hace referencia a un animal, tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

La expresión "célula hospedadora" como se utiliza en la presente hace referencia a una célula de un sujeto particular que puede transfectarse con una molécula de ácido nucleico y la progenie o progenie potencial de dicha célula. La progenie de dicha célula puede no ser idéntica a la célula original transfectada con la molécula de ácido nucleico debido a las mutaciones o influencias medioambientales que pueden ocurrir en las generaciones posteriores o integración de la molécula de ácido nucleico en el genoma de la célula hospedadora.

El término "vector" hace referencia a una sustancia que se utiliza para transportar o incluir una secuencia de ácido nucleico, que incluye, por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico que codifica

un anticuerpo a anti-PD-1 como se describe en la presente, con el fin de introducir una secuencia de ácido nucleico en una célula hospedadora. Los vectores aplicables para su uso incluyen, por ejemplo, los vectores de expresión, plásmidos, vectores de fagos, vectores virales, episomas y cromosomas artificiales, que pueden incluir secuencias o marcadores de selección operables para la integración estable en un cromosoma de célula hospedadora. Adicionalmente, los vectores pueden incluir uno o más genes marcadores seleccionables y secuencias de control de expresión adecuadas. Los genes marcadores seleccionables que pueden estar incluidos, por ejemplo, proporcionan resistencia a antibióticos o toxinas, complementan deficiencias auxotróficas o suministran nutrientes fundamentales que no se encuentran en el medio de cultivo. Las secuencias de control de expresión pueden incluir promotores constitutivos e inducibles, potenciadores de la transcripción, terminadores de transcripción y similares que se conocen ampliamente en la técnica. Cuando dos o más moléculas de ácido nucleico se coexpresarán (por ejemplo, una cadena pesada y ligera de anticuerpo o una VH y VL de anticuerpo), ambas moléculas de ácido nucleico pueden insertarse, por ejemplo, en un vector de expresión único o en vectores de expresión individuales. Para una expresión de vector único, los ácidos nucleicos que codifican pueden enlazarse opcionalmente a una secuencia de control de expresión común o enlazada a diferentes secuencias de control de expresión diferentes tal como un promotor inducible y un promotor constitutivo. La introducción de moléculas de ácido nucleico en una célula hospedadora puede ser confirmada mediante métodos conocidos ampliamente en la técnica. Dichos métodos incluyen, por ejemplo, el análisis de ácidos nucleicos tales como transferencia Northern o amplificación de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) de un ARNm, inmunotransferencia por expresión de productos génicos u otros métodos analíticos adecuados para evaluar la expresión de una secuencia de ácido nucleico introducido o su producto génico correspondiente. Los expertos en la técnica entienden que las moléculas de ácido nucleico se expresan en una cantidad suficiente para producir un producto deseado (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-1 como se describe en la presente) y se entiende adicionalmente que los niveles de expresión pueden ser optimizados para obtener suficiente expresión mediante métodos conocidos en la técnica.

Un "ácido nucleico aislado" es un ácido nucleico, por ejemplo, un ARN, ADN o un ácido nucleico mixto, que es sustancialmente separado de otras secuencias de ADN genómico, así como también proteínas o complejos tales como ribosomas y polimerasas, que naturalmente acompañan a una secuencia natural. Una molécula de ácido nucleico "aislada" es una molécula separada de otras moléculas de ácido nucleico presentes en el origen natural de la molécula de ácido nucleico. Además, una molécula de ácido nucleico "aislada", tal como una molécula de ADNc, puede carecer sustancialmente de otro material celular o medio de cultivo cuando se produce mediante técnicas recombinantes o puede carecer sustancialmente de precursores químicos u otros químicos cuando

se sintetiza químicamente. En una modalidad específica, una o más moléculas de ácido nucleico que codifican un anticuerpo como se describe en la presente se aíslan o purifican. El término comprende secuencias de ácido nucleico que fueron eliminadas de su entorno natural e incluye aislados de ADN recombinante o clonados y análogos sintetizados químicamente o análogos sintetizados biológicamente mediante sistemas heterólogos. Una molécula sustancialmente pura puede incluir formas aisladas de la molécula.

Las expresiones "polinucleótido" o "ácido nucleico", tal como se utilizan de manera intercambiable en la presente, hacen referencia a polímeros de nucleótidos de cualquier longitud e incluyen ADN y ARN. Los nucleótidos pueden ser desoxirribonucleótidos, ribonucleótidos, nucleótidos modificados o bases y/o sus análogos, o cualquier sustrato que se pueda incorporar en un polímero mediante polimerasa de ADN o ARN, o mediante una reacción sintética. Un polinucleótido puede comprender nucleótidos modificados, tales como nucleótidos metilados y sus análogos. "Oligonucleótido", tal como se usa en la presente, hace referencia a polinucleótidos cortos generalmente sintéticos de una sola cadena que son generalmente, pero no necesariamente, menos que alrededor de 200 nucleótidos de longitud. Los términos "oligonucleótido" y "polinucleótido" no son mutuamente excluyentes. La descripción que antecede para polinucleótidos se aplica de forma igual y completa a oligonucleótidos. Una célula que produce un anticuerpo anti-PD-1 de la presente descripción puede incluir una célula de hibridoma original, así como también células hospedadoras bacterianas y eucariotas en las cuales los ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos fueron introducidos. Las células hospedadoras adecuadas se describen más adelante.

A menos que se especifique lo contrario, el extremo izquierdo de cualquier secuencia de polinucleótidos de cadena simple descrita en la presente es el extremo 5’; la dirección hacia la izquierda de las secuencias de polinucleótidos de cadena doble se denomina dirección 5’. La dirección de la adición de 5' a 3' de transcripciones de ARN naciente se denomina dirección de transcripción; las regiones de secuencia de la cadena de ADN que tienen la misma secuencia que la transcripción de ARN que están en dirección 5' al extremo 5' de la transcripción de ARN se denominan "secuencias corriente arriba"; las regiones de secuencia en la cadena de ADN que tienen la misma secuencia que la transcripción de ARN que se encuentran en dirección 3' al extremo 3' de la transcripción de ARN se denominan "secuencias corriente abajo".

La expresión "ácido nucleico codificante" o equivalentes gramaticales de esta tal como se utiliza en la presente hace referencia a una molécula de ácido nucleico en su estado natural o cuando se manipula mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica que pueden transcribirse para producir ARNm, que luego se traduce en un polipéptido y/o un fragmento de este. La cadena antisentido es el complemento de dicha molécula de ácido nucleico y la secuencia codificante se puede deducir de este.

La expresión "anticuerpo recombinante" hace referencia a un anticuerpo que se prepara, expresa, crea o aísla mediante medios recombinantes. Los anticuerpos recombinantes pueden ser anticuerpos expresados mediante el uso de un vector de expresión recombinante transfectado en una célula hospedadora, los anticuerpos aislados de una genoteca de anticuerpos combinatoria, anticuerpos aislados de un animal (por ejemplo, un ratón o una vaca) que es transgénica y/o transcromosomal para genes de inmunoglobulina humana (ver, por ejemplo, Taylor *et ál.*, 1992, Nucl. Acids Res. 20:6287-95) o anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados a través de cualquier otro medio que implica el corte y empalme de secuencias de genes de inmunoglobulina en otras secuencias de ADN. Dichos anticuerpos recombinantes pueden tener regiones variables y constantes, que incluyen las derivadas de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana (Ver, Kabat *et ál.*, *supra*). En determinadas modalidades, sin embargo, tales anticuerpos recombinantes pueden ser sometidos a mutagénesis in vitro (o mutagénesis somática in vivo cuando se utiliza un animal transgénico para secuencias Ig humanas), por lo tanto las secuencias de aminoácidos de las regiones VH y VL de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque derivan de y se relacionan a las secuencias VH y VL de la línea germinal humana puede que no existan naturalmente dentro del repertorio de la línea germinal del anticuerpo humano in vivo.

La expresión "sonda detectable" hace referencia a una composición que proporciona una señal detectable. La expresión incluye, de forma no taxativa, cualquier fluoróforo, cromóforo, radioetiqueta, enzima, anticuerpo o fragmento de anticuerpo y similares, que proporcionan una señal detectable mediante su actividad.

La expresión "agente detectable" hace referencia a una sustancia que puede usarse para determinar la existencia o presencia de una molécula deseada, tal como un anticuerpo anti-PD-1 como se describe en la presente, en una muestra o sujeto. Un agente detectable puede ser una sustancia que sea capaz de ser visualizada o una sustancia que sea capaz, de otra forma, de ser determinada y/o medida (por ejemplo, mediante cuantificación).

El término "agente de diagnóstico" hace referencia a una sustancia administrada a un sujeto que ayuda en el diagnóstico de una enfermedad, trastorno o afección. Dichas sustancias pueden usarse para revelar, identificar y/o definir la ubicación de un proceso que provoca una enfermedad. En determinadas modalidades, un agente de diagnóstico incluye una sustancia que se conjuga con un anticuerpo anti-PD-1 como se describe en la presente, que cuando se administra a un sujeto o se conecta con una muestra de un sujeto ayuda en el diagnóstico de una enfermedad mediada por PD-1.

Se pretende que el término "composición" comprenda un producto que contiene los ingredientes especificados (por ejemplo, un anticuerpo proporcionado en la presente) en, opcionalmente, las cantidades especificadas.

"Portadores" tal como se usa en la presente incluye vehículos, excipientes o estabilizadores farmacéuticamente aceptables, que no son tóxicos para la célula o el mamífero que se expone a estos en las dosificaciones y concentraciones empleadas. A menudo un portador fisiológicamente aceptable es una solución acuosa con pH amortiguado. Los ejemplos de portadores fisiológicamente aceptables incluyen amortiguadores tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico; polipéptidos de peso molecular bajo (por ejemplo, menos de alrededor de 10 residuos de aminoácidos); proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos que incluyen glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares alcohólicos tales como manitol o sorbitol; contraiones que forman sales tales como sodio; y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, polietilenglicol (PEG) y PLURONICS™. El término "portador" también puede hacer referencia a un diluyente, adyuvante (por ejemplo, adyuvante de Freund (completo o incompleto), excipiente o vehículo. Dichos portadores, que incluyen portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, que incluyen los derivados del petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es un ejemplo de portador cuando una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) se administra de forma intravenosa. Las soluciones salinas y la dextrosa acuosa y soluciones de glicerol también pueden utilizarse como portadores líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los excipientes aceptables adecuados (por ejemplo, excipientes farmacéuticos) incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada deshidratada, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. La composición también puede contener, si se desea, cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes o agentes de amortiguación de pH. Las composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. Las composiciones orales, que incluyen formulaciones, pueden incluir portadores estándar tales como grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Los ejemplos de portadores farmacéuticos adecuados se describen en Remington and Gennaro, Remington's Pharmaceutical Sciences (18.ª ed. 1990). Las composiciones, que incluyen compuestos farmacéuticos, pueden contener un anticuerpo anti-PD-1, por ejemplo, en forma aislada o purificada, junto con una cantidad adecuada de portadores.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza en la presente significa que está aprobada por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal, o incluida en la Farmacopea de

Estados Unidos, Farmacopea europea u otra farmacopea reconocida generalmente para el uso en animales y, más particularmente, en seres humanos.

El término "excipiente" hace referencia a una sustancia inerte que es comúnmente utilizada como un diluyente, vehículo, preservativo, aglutinante o agente estabilizante e incluye, de forma no taxativa, proteínas (por ejemplo, albúmina de suero, etc.), aminoácidos (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, glicina, histidina, etc.), ácidos grasos y fosfolípidos (por ejemplo, sulfonatos de alquilo, caprilato, etc.), tensioactivos (por ejemplo, SDS, polisorbato, tensioactivo no iónico, etc.), polioles (por ejemplo, sacarosa, maltosa, trehalosa, manitol, sorbitol, etc.). Ver, también, Remington y Gennaro, Remington's Pharmaceutical Sciences (18.ª ed. 1990), que se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad.

Los términos "sujeto" y "paciente" pueden usarse de forma intercambiable. Tal como se utiliza en la presente, en determinadas modalidades, un sujeto es un mamífero, tal como uno distinto a un primate (por ejemplo, vaca, cerdo, caballo, gato, perro, rata, etc.) o un primate (por ejemplo, un mono o un ser humano). En modalidades específicas, el sujeto es un ser humano.

"Administrar" o "administración" hacen referencia al acto de inyectar o administrar físicamente de otra forma una sustancia como existe fuera del cuerpo (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-1 como se describe en la presente) a un paciente, tal como mediante administración oral, mucosa, intradérmica, intravenosa, intramuscular y/o cualquier otro método de administración física descrito en la presente o conocido en la técnica.

La expresión "cantidad eficaz" tal como se utiliza en la presente hace referencia a la cantidad de un anticuerpo o una composición farmacéutica proporcionada en la presente que es suficiente para tener como resultado el resultado deseado.

Los términos "alrededor de" y "aproximadamente" significan dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 %, dentro de 9 %, dentro de 8 %, dentro de 7 %, dentro de 6 %, dentro de 5 %, dentro de 4 %, dentro de 3 %, dentro de 2 %, dentro de 1 % o menos de un valor o intervalo dado.

"Sustancialmente todo" hace referencia a al menos alrededor de 60 %, al menos alrededor de 65 %, al menos alrededor de 70 %, al menos alrededor de 75 %, al menos alrededor de 80 %, al menos alrededor de 85 %, al menos alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 98 %, al menos alrededor de 99 % o alrededor de 100 %

La frase "sustancialmente similar" o "sustancialmente igual" denota un grado suficientemente alto de similitud entre dos valores numéricos (por ejemplo, uno asociado con un anticuerpo de la presente invención y el otro asociado con un anticuerpo de referencia) de modo que un experto en la técnica considerará que la diferencia entre los dos valores tiene poca o ninguna importancia biológica y/o estadística dentro del contexto de las características biológicas medidas por dichos valores (por ejemplo, los valores K_D). Por ejemplo, la diferencia entre los dos valores puede ser menor a alrededor

de 50 %, menor a alrededor de 40 %, menor a alrededor de 30 %, menor a alrededor de 20 %, menor a alrededor de 10 % o menor a alrededor de 5 % en función del valor para el anticuerpo de referencia. La frase "sustancialmente aumentado", "sustancialmente reducido" o "sustancialmente diferente", tal como se utiliza en la presente, denota un grado de diferencia suficientemente alto entre dos valores numéricos (por ejemplo, uno asociado con un anticuerpo de la presente descripción y el otro asociado con un anticuerpo de referencia) de forma tal que un experto en la técnica considerará la diferencia entre los dos valores como importantes desde el punto de vista estadístico dentro del contexto de la característica biológica medida por los valores. Por ejemplo, la diferencia entre dichos dos valores puede ser mayor que alrededor de 10 %, mayor que alrededor de 20 %, mayor que alrededor de 30 %, mayor que alrededor de 40 % o mayor que alrededor de 50 %, en función del valor para el anticuerpo de referencia.

5.3 Composiciones y métodos para realizarlas

Se proporcionan en la presente formulaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos que se unen a un polipéptido PD-1, un fragmento de un polipéptido PD-1, un péptido PD-1 o un epítopo de PD-1.

En determinadas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden los anticuerpos que se unen a PD-1 humano y/o cynomolgus. En una modalidad, los anticuerpos PD-1 se unen a PD-1 humana. En una modalidad, los anticuerpos PD-1 se unen a PD-1 de cynomolgus. En una modalidad, los anticuerpos PD-1 se unen a PD-1 humana y PD-1 de cynomolgus. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente no se unen a PD-1 de roedor.

En algunas modalidades de las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, los anticuerpos anti-PD-1 se unen al dominio extracelular (ECD, por sus siglas en inglés) de PD-1. En determinadas modalidades, los anticuerpos anti-PD-1 se unen a un epítopo en el ECD de PD-1, que es distinto al sitio de unión a PD-L1. En determinadas modalidades, los anticuerpos anti-PD-1 se unen a un epítopo en el ECD de PD-1, que es distinto al sitio de unión a PD-L2. En determinadas modalidades, los anticuerpos anti-PD-1 se unen a un epítopo en el ECD de PD-1, que es distinto al sitio de unión a tanto PD-L1 y PD-L2.

En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que bloquea de forma competitiva la unión de un anticuerpo anti-PD-1 descrito en la presente a un polipéptido PD-1.

En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que compite por la unión a un polipéptido PD-1 con un anticuerpo anti-PD-1 proporcionado en la presente.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende anticuerpos que no bloquean la unión de PD-L1 a un polipéptido PD-1. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende anticuerpos que no bloquean la unión de PD-L2 a un polipéptido PD-1. En algunas

modalidades, la formulación farmacéutica comprende anticuerpos que no bloquean la unión de PD-L1 o PD-L2 a un polipéptido PD-1.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende anticuerpos que no compite con PD-L1 por la unión a un polipéptido PD-1. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende anticuerpos que no compite con PD-L2 por la unión a un polipéptido PD-1. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende anticuerpos que no compite con PD-L1 o PD-L2 por la unión a un polipéptido PD-1.

En determinadas modalidades, la formulación farmacéutica comprende anticuerpos que no inhiben la unión de PD-L1 a PD-1. En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende anticuerpos que no inhiben la unión de PD-L2 a PD-1. En modalidades específicas, la formulación farmacéutica comprende anticuerpos que no inhiben la unión de PD-L1 a PD-1 o la unión de PD-L2 a PD-1.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende anticuerpos anti-PD-1 que son conjugados o fusionados de forma recombinante, por ejemplo, a un agente de diagnóstico o un agente detectable.

5.3.1 Anticuerpos anti-PD-1

En una modalidad, la presente descripción proporciona una formulación farmacéutica que comprende anticuerpos anti-PD-1 que pueden encontrar uso en la presente como agentes terapéuticos. En otra modalidad, la presente descripción proporciona una formulación farmacéutica que comprende anticuerpos anti-PD-1 que pueden encontrar uso en la presente como agentes de diagnóstico. Los ejemplos de anticuerpos de la formulación incluyen anticuerpos policlonales, monoclonales, humanizados, humanos, biespecíficos y heteroconjugados, así como también variantes de estos que tienen una afinidad mejorada u otras propiedades.

En algunas modalidades, se proporcionan en la presente formulaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos que se unen a PD-1, que incluyen a un polipéptido PD-1, un fragmento de un polipéptido PD-1, un péptido PD-1 o un epítopo de PD-1. En determinadas modalidades, las formulaciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos que se unen a PD-1 humano y/o cynomolgus. En otras modalidades, las formulaciones farmacéuticas comprenden anticuerpos que no se unen a PD-1 de roedor (por ejemplo, PD-1 de ratón). En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos que se unen a PD-1 humano. En otra modalidad, las formulaciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos que se unen a PD-1 de cynomolgus. En otras modalidades, las formulaciones farmacéuticas comprenden los anticuerpos que se unen a PD-1 humano y PD-1 de cynomolgus. En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas comprenden anticuerpos que se unen a PD-1 humano y que no se unen a PD-1 de roedor (por ejemplo, un PD-1 de ratón). En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas

comprenden anticuerpos que se unen a PD-1 de cynomolgus y que no se unen a PD-1 de roedor (por ejemplo, un PD-1 de ratón). En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas comprenden anticuerpos que se unen a PD-1 humano, que se unen a PD-1 de cynomolgus y que no se unen a PD-1 de roedor (por ejemplo, un PD-1 de ratón). En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas comprenden anticuerpos que no bloquean la unión de PD-L1 a un polipéptido PD-1. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-PD-1 no bloquean la unión de PD-L2 a un polipéptido PD-1. En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas comprenden anticuerpos que no bloquean la unión de PD-L1 o PD-L2 a un polipéptido PD-1. En otras modalidades, las formulaciones farmacéuticas comprenden anticuerpos anti-PD-1 que son anticuerpos humanizados (por ejemplo, que comprende regiones constantes humanas) que se unen a PD-1, que incluye un polipéptido PD-1, un fragmento de polipéptido PD-1, un péptido PD-1 o un epítopo de PD-1.

En determinadas modalidades, las formulaciones farmacéuticas comprenden un anticuerpo anti-PD-1 que comprende una región VH, una región VL, una CDR1 de VH, una CDR2 de VH, una CDR3 de VH, una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y/o una CDR3 de VL de cualquiera de los anticuerpos monoclonales murinos proporcionados en la presente, tal como una secuencia de aminoácidos representada en las **Tablas 1-6**. Por consiguiente, en algunas modalidades, el anticuerpo aislado o fragmento funcional de este de las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprende una, dos y/o tres CDR de cadena pesada y/o una, dos y/o tres CDR de cadena ligera de: (a) el anticuerpo PD1AB-1, (b) el anticuerpo PD1AB-2, (c) el anticuerpo PD1AB-3, (d) el anticuerpo PD1AB-4, (e) el anticuerpo PD1AB-5 o (f) el anticuerpo PD1AB-6, como se muestra en las **Tablas 1-2**.

Tabla 1. Secuencias de aminoácidos de la CDR de VL

Anticuerpo	CDR1 de VL (SEQ ID NO:	CDR2 de VL (SEQ ID NO:	CDR3 de VL (SEQ ID NO:
PD1AB-1	KSGQSVLYSSNQKNFLA (SEQ ID NO:1)	WASTRES (SEQ ID NO:2)	HQYLYSWT (SEQ ID NO:3)
PD1AB-2	KSSQSVLYSSNNKNYLA (SEQ ID NO:7)	WASTRES (SEQ ID NO:2)	HQYLYSWT (SEQ ID NO:3)
PD1AB-3	KSGQSVLYSSNQKNFLA (SEQ ID NO:1)	WASTRES (SEQ ID NO:2)	HQYLYSWT (SEQ ID NO:3)
PD1AB-4	KSSQSVLYSSNNKNYLA (SEQ ID NO:7)	WASTRES (SEQ ID NO:2)	HQYLYSWT (SEQ ID NO:3)
PD1AB-5	KSSQSVLYSSNNKNYLA (SEQ ID NO:7)	WASTRES SEQ ID NO:2)	HQYLYSWT (SEQ ID NO:3)
PD1AB-6	KSGQSVLYSSNQKNFLA (SEQ ID NO:1)	WASTRES (SEQ ID NO:2)	HQYLYSWT (SEQ ID NO:3)

Tabla 2. Secuencias de aminoácidos de la CDR de VH

Anticuerpo	CDR1 de VH (SEQ ID NO:	CDR2 de VH (SEQ ID NO:	CDR3 de VH (SEQ ID NO:
PD1AB-1	GFNIKDTYMH (SEQ ID NO:4)	RIDPANGDRK (SEQ ID NO:5)	SGPVYYYGSSYVMDY (SEQ ID NO:6)
PD1AB-2	GFNIKDTYMH (SEQ ID NO:4)	RIDPANGDRK (SEQ ID NO:5)	SGPVYYYGSSYVMDY (SEQ ID NO:6)
PD1AB-3	GFNIKDTYMH (SEQ ID NO:4)	RIDPANGDRK (SEQ ID NO:5)	SGPVYYYGSSYVMDY (SEQ ID NO:6)
PD1AB-4	GFNIKDTYMH (SEQ ID NO:4)	RIDPANGDRK (SEQ ID NO:5)	SGPVYYYGSSYVMDY (SEQ ID NO:6)
PD1AB-5	GFNIKDTYMH (SEQ ID NO:4)	RIDPANGDRK (SEQ ID NO:5)	SGPVYYYGSSYVMDY (SEQ ID NO:6)
PD1AB-6	GFNIKDTYMH (SEQ ID NO:4)	RIDPANGDRK (SEQ ID NO:5)	SGPVYYYGSSYVMDY (SEQ ID NO:6)

En algunas modalidades, una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende un anticuerpo que comprende o consiste en seis CDR, por ejemplo, CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y/o CDR3 de VL identificadas en las **Tablas 1-2**. En algunas modalidades, una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende un anticuerpo que puede comprender menos de seis CDR. En algunas modalidades, una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende un anticuerpo que comprende o consiste en una, dos, tres, cuatro o cinco CDR seleccionadas del grupo que consiste en CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y/o CDR3 de VL identificadas en las **Tablas 1-2**. En algunas modalidades, una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende un anticuerpo comprende o consiste en una, dos, tres, cuatro o cinco CDR seleccionadas del grupo que consiste en CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y/o CDR3 de VL del anticuerpo monoclonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) el anticuerpo PD1AB-1, (b) el anticuerpo PD1AB-2, (c) el anticuerpo PD1AB-3, (d) el anticuerpo PD1AB-4, (e) el anticuerpo PD1AB-5 y (f) el anticuerpo PD1AB-6, descritos en la presente. Por consiguiente, en algunas modalidades, una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende un anticuerpo que comprende o consiste en una, dos, tres, cuatro o cinco CDR de cualquiera de las CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y/o CDR3 de VL identificadas en las **Tablas 1-2**.

En algunas modalidades, una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una o más (por ejemplo, una, dos o tres) CDR de VH enumeradas en la **Tabla 2**. En otras modalidades, una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una o más (por ejemplo, una, dos o tres) CDR de VL enumeradas en la **Tabla 1**. En aun otras modalidades, una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende un anticuerpo que comprende una o más (por ejemplo, una, dos o tres) CDR de VH enumeradas en la **Tabla 2** y una o más CDR de VL enumeradas en la **Tabla 1.** Por consiguiente, en algunas modalidades, una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:4. En algunas modalidades, una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:5. En algunas modalidades, una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende un anticuerpo que comprende una CDR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH y/o una CDR2 de VH y/o una CDR3 de VH independientemente seleccionada de cualquiera de la o las secuencias de aminoácidos de CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH como se representa en la **Tabla 2**. En algunas modalidades, una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:1 y 7. En otra modalidad, una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende un anticuerpo que comprende una CDR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:2. En algunas modalidades, una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende un anticuerpo que comprende una CDR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:3. En algunas modalidades, una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VL y/o una CDR2 de VL y/o una CDR3 de VL independientemente seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de CDR1 de VL, CDR2 de VL, CDR3 de VL como se representa en la **Tabla 1**.

En determinadas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una región VH que comprende: (1) una CDR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4; (2) una CDR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5; y (3) una CDR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6; y una región de VL que comprende: (1) una CDR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1; (2) una CDR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2; y (3) una CDR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3.

En determinadas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que

comprende una región VH que comprende: (1) una CDR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4; (2) una CDR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5; y (3) una CDR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6; y una región de VL que comprende: (1) una CDR1 de VL que tiene un aminoácido de SEQ ID NO:7; (2) una CDR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2; y (3) una CDR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una región VH que comprende: (1) una CDR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4; (2) una CDR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5; y (3) una CDR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6.

En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una región VL que comprende: (1) una CDR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1; (2) una CDR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2; y (3) una CDR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una región VL que comprende: (1) una CDR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS: 7; (2) una CDR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2; y (3) una CDR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3.

También se proporcionan en la presente formulaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos que comprenden una o más (por ejemplo, una, dos o tres) CDR de VH y una o más (por ejemplo, una, dos o tres) CDR de VL enumeradas en las **Tablas 1-2**. En particular, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4) y una CDR1 de VL (SEQ ID NO: 1 o 7). En una modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO: 2). En otras modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En otra modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5) y una CDR1 de VL (SEQ ID NO: 1 o 7). En algunas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO: 2). En una modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En otra modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR1 de VL (SEQ ID NO: 1 o 7). En otras modalidades, se

proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO: 2). En algunas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En otra modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5) y una CDR1 de VL (SEQ ID NO: 1 o 7). En una modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO: 2). En otras modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En otra modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR1 de VL (SEQ ID NO: 1 o 7). En algunas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO: 2). En una modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En otra modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR1 de VL (SEQ ID NO: 1 o 7). En otras modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO: 2). En algunas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En otra modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2). En una modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En otras modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En otra modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR2 de

VL (SEQ ID NO:2). En algunas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En una modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En otra modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2). En otras modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En algunas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En otra modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR1 de VL (SEQ ID NO: 1 o 7). En una modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO: 2). En otras modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En otra modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO: 2). En algunas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En una modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En otra modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO: 2). En otras modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En algunas modalidades, se proporciona en la presente una

formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En otra modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO: 2). En una modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En otras modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En otra modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende un CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO: 2). En algunas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En una modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En otra modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende un CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En otras modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende un CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En algunas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende un CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En una modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende un CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En una modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende un CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En otras modalidades, se proporciona en la

presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende un CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO: 3). En otra modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende cualquier combinación de estos de las CDR de VH y las CDR de VL enumeradas en las **Tablas 1-2**.

En aun otro aspecto, las CDR descritas en la presente incluyen secuencias consenso derivadas de grupos de anticuerpos relacionados (ver, por ejemplo, **Tablas 1-2**). Como se describió en la presente, una "secuencia de consenso" se refiere a secuencias de aminoácidos que tienen aminoácidos conservados comunes entre una cantidad de secuencias y aminoácidos variables que varían dentro de una secuencia de aminoácidos dada.

En algunas modalidades, el anticuerpo aislado o fragmento funcional de este de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente adicionalmente comprende una, dos, tres y/o cuatro FR de cadena pesada y/o una, dos, tres y/o cuatro FR de cadena ligera de: (a) el anticuerpo PD1AB-1, (b) el anticuerpo PD1AB-2, (c) el anticuerpo PD1AB-3, (d) el anticuerpo PD1AB-4, (e) el anticuerpo PD1AB-5 o (f) el anticuerpo PD1AB-6, como se muestra en las **Tablas 3-4**.

Tabla 3. Secuencias de aminoácidos de la FR de VL

Anticuerpo	**FR1 de VL (SEQ ID NO:)**	**FR2 de VL (SEQ ID NO:)**	**FR3 de VL (SEQ ID NO:)**	**FR4 de VL (SEQ ID NO:)**
PD1AB-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO:14)	WYQQKPGQPPKLLIY (SEQ ID NO:15)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO:16)	FGQGTKLEIKR (SEQ ID NO:17)
PD1AB-2	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO:14)	WYQQKPGQPPKLLIY (SEQ ID NO:15)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO:16)	FGQGTKLEIKR (SEQ ID NO:17)
PD1AB-3	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO:14)	WYQQKPGQPPKLLIY (SEQ ID NO:15)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISNLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO:18)	FGQGTKLEIKR (SEQ ID NO:17)
PD1AB-4	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO:14)	WYQQKPGQPPKLLIY (SEQ ID NO:15)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO:16)	FGQGTKLEIKR (SEQ ID NO:17)
PD1AB-5	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO:14)	WYQQKPGQPPKLLIY (SEQ ID NO:15)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO:16)	FGQGTKLEIKR (SEQ ID NO:17)
PD1AB-6	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO:14)	WYQQKPGQPPKLLIY (SEQ ID NO:15)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO:16)	FGQGTKLEIKR (SEQ ID NO:17)

Tabla 4. Secuencia de aminoácidos de FR de VH

Anticuerpo	FR1 de VH (SEQ ID NO:)	FR2 de VH (SEQ ID NO:)	FR3 de VH (SEQ ID NO:)	FR4 de VH (SEQ ID NO:)
PD1AB-1	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS (SEQ ID NO:19)	WVQQAPGKGLEWMG (SEQ ID NO:20)	YDPKFQGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO:21)	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:22)
PD1AB-2	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS (SEQ ID NO:19)	WVQQAPGKGLEWMG (SEQ ID NO:20)	YDPKFQGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO:21)	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:22)
PD1AB-3	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS (SEQ ID NO:19)	WVQQAPGKGLEWMG (SEQ ID NO:20)	YDPKFQGRVTITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO:23)	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:22)
PD1AB-4	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS (SEQ ID NO:19)	WVQQAPGKGLEWMG (SEQ ID NO:20)	YDPKFQGRVTITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO:23)	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:22)
PD1AB-5	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKAS (SEQ ID NO:24)	WVQQAPGKGLEWMG (SEQ ID NO:20)	YDPKFQGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO:21)	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:22)
PD1AB-6	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKAS (SEQ ID NO:24)	WVQQAPGKGLEWMG (SEQ ID NO:20)	YDPKFQGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO:21)	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:22)

En determinadas modalidades, el anticuerpo aislado, o fragmento funcional, de este de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente adicionalmente comprende una, dos, tres y/o cuatro FR de cadena pesada de: (a) el anticuerpo PD1AB-1, (b) el anticuerpo PD1AB-2, (c) el anticuerpo PD1AB-3, (d) el anticuerpo PD1AB-4, (e) el anticuerpo PD1AB-5 o (f) el anticuerpo PD1AB-6, como se muestra en la **Tabla 4**. En algunas modalidades, la o las FR de cadena pesada del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-1. En algunas modalidades, la o las FR de cadena pesada

del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-2. En otras modalidades, la o las FR de cadena pesada del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-3. En determinadas modalidades, la o las FR de cadena pesada del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-4. En otras modalidades, la o las FR de cadena pesada del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-5. En otra modalidad, la o las FR de cadena pesada del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-6.

En algunas modalidades, el anticuerpo aislado, o fragmento funcional, de este de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente adicionalmente comprende una, dos, tres y/o cuatro FR de cadena ligera de: (a) el anticuerpo PD1AB-1, (b) el anticuerpo PD1AB-2, (c) el anticuerpo PD1AB-3, (d) el anticuerpo PD1AB-4, (e) el anticuerpo PD1AB-5 o (f) el anticuerpo PD1AB-6, como se muestra en la **Tabla 3**. En algunas modalidades, la o las FR de cadena ligera del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-1. En algunas modalidades, la o las FR de cadena ligera del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-2. En otras modalidades, la o las FR de cadena ligera del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-3. En determinadas modalidades, la o las FR de cadena ligera del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-4. En otras modalidades, la o las FR de cadena ligera del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-5. En otra modalidad, la o las FR de cadena ligera del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-6.

En determinadas modalidades, un anticuerpo o fragmento de este de una formulación farmacéutica descrito en la presente comprende una región VH que comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS:19 y 24; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:21 y 23; y/o (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22. En determinadas modalidades, un anticuerpo o fragmento de este de una formulación farmacéutica descrito en la presente comprende una región VH que comprende: (1) una FR1 de VH que tiene un aminoácido de SEQ ID NOS:19; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21; y/o (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22. En determinadas modalidades, un anticuerpo o fragmento de este de una formulación farmacéutica descrito en la presente comprende una región VH que comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23; y/o (4) una FR4 de VH que una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22. En determinadas modalidades, un anticuerpo o fragmento de este de una formulación farmacéutica descrito en la presente comprende una región VH que comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; y/o (3) una FR3

de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21; (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22. En determinadas modalidades, un anticuerpo o fragmento de este de una formulación farmacéutica descrito en la presente comprende una región VH que comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23; y/o (4) una FR4 de VH que una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22. En modalidades específicas, el anticuerpo comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hace referencia anteriormente.

Por consiguiente, en algunas modalidades, el anticuerpo humanizado de una formulación farmacéutica comprende una región VH que incluye una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS:19 y 24. En una modalidad, el anticuerpo humanizado de una formulación farmacéutica comprende una región VH que incluye una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19. En una modalidad, el anticuerpo humanizado de una formulación farmacéutica comprende una región VH que incluye una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24. En algunas modalidades, el anticuerpo humanizado de una formulación farmacéutica comprende una región VH que incluye una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20. En algunas modalidades, el anticuerpo humanizado de una formulación farmacéutica comprende una región VH que incluye una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS:21 y 23. En una modalidad, el anticuerpo humanizado de una formulación farmacéutica comprende una región VH que incluye una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21. En una modalidad, el anticuerpo humanizado de una formulación farmacéutica comprende una región VH que incluye una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23. En otras modalidades, el anticuerpo humanizado de una formulación farmacéutica comprende una región VH que incluye una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22.

En determinadas modalidades, un anticuerpo o fragmento de este de una formulación farmacéutica descrito en la presente comprende una región VL que comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:16 y 18; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, la región VL comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17. En otras modalidades, la región VL comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17.

Por consiguiente, en algunas modalidades, el anticuerpo humanizado de una formulación farmacéutica comprende una región VL que incluye una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14. En determinadas modalidades, el anticuerpo humanizado de una formulación farmacéutica comprende una región VL que incluye una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15. En otras modalidades, el anticuerpo humanizado de una formulación farmacéutica comprende una región VL que incluye una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS:16 y 18. En una modalidad, el anticuerpo humanizado de una formulación farmacéutica comprende una región VL que incluye una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16. En otras modalidades, el anticuerpo humanizado de una formulación farmacéutica comprende una región VL que incluye una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18. En aun otras modalidades, el anticuerpo humanizado de una formulación farmacéutica comprende una región VL que incluye una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17

En determinadas modalidades, un anticuerpo o fragmento de este de una formulación farmacéutica descrito en la presente comprende una región VH y una región VL donde la región VH comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS:19 y 24; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:21 y 23; y/o (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22; y donde la región VL comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:16 y 18; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente. En otras modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente. En aun otras modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH,

FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente, y una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente.

En algunas modalidades, un anticuerpo o fragmento de este de una formulación farmacéutica comprende una región VH y una región VL donde la región VH comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:19; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21; y/o (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22; y donde la región VL comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente. En otras modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente. En aun otras modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente, y una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente.

En algunas modalidades, un anticuerpo o fragmento de este de una formulación farmacéutica comprende una región VH y una región VL donde la región VH comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:19; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21; y/o (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22; y donde la región VL comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente. En otras modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente. En aun otras modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las

que se hizo referencia anteriormente, y una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente.

En algunas modalidades, un anticuerpo o fragmento de este de una formulación farmacéutica comprende una región VH y una región VL donde la región VH comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:19; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23; y/o (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22; y donde la región VL comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente. En otras modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente. En aun otras modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente, y una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente.

En algunas modalidades, un anticuerpo o fragmento de este de una formulación farmacéutica comprende una región VH y una región VL donde la región VH comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:19; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23; y/o (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22; y donde la región VL comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente. En otras modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente. En aun otras modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente, y una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2

de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente.

En algunas modalidades, un anticuerpo o fragmento de este de una formulación farmacéutica comprende una región VH y una región VL donde la región VH comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:24; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21; y/o (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22; y donde la región VL comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente. En otras modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente. En aun otras modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente, y una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente.

En algunas modalidades, un anticuerpo o fragmento de este de una formulación farmacéutica comprende una región VH y una región VL donde la región VH comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:24; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21; y/o (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22; y donde la región VL comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente. En otras modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente. En aun otras modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente, y una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente.

En algunas modalidades, un anticuerpo o fragmento de este de una formulación farmacéutica comprende una región VH y una región VL donde la región VH comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23; y/o (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22; y donde la región VL comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente. En otras modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente. En aun otras modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente, y una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente.

En algunas modalidades, un anticuerpo o fragmento de este de una formulación farmacéutica comprende una región VH y una región VL donde la región VH comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23; y/o (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22; y donde la región VL comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente. En otras modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente. En aun otras modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente, y una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente.

También se proporcionan en la presente formulaciones farmacéuticas que comprende anticuerpos

que comprenden una o más (por ejemplo, una, dos, tres o cuatro) FR de VH y una o más (por ejemplo, una, dos, tres o cuatro) FR de VL enumeradas en las **Tablas 3-4**. En particular, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NOS:22) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NOS:22) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NOS:22) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NOS:22) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH

(SEQ ID NO:20) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL

(SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NOS:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NOS:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NOS:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NOS:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NOS:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo

que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR1 de VH (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14)

y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO: 16 o 18). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de

VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un

anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3

de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NOS:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NOS:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NOS:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NOS:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23) y una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), un FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, la

formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), un FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), un FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4

de VH (SEQ ID NO:22), un FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), un FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), un FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), un FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que

comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), un FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), un FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), un FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), un FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ

ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), un FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), un FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), un FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NOS:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), un FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO: 22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una

FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), un FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), un FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VH (SEQ ID NO: 14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), un FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), un FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO: 14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), un FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL

(SEQ ID NO:15), un FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO: 14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), un FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), un FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO: 14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), un FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), un FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO: 15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una

modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), un FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), un FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO: 22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), un FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), un FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NOS:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO: 15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NOS:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), un FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NOS:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23),

una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), un FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende cualquier combinación de estos de las FR de VH (SEQ ID NOS:19-24) y una FR de VL (SEQ ID NOS:14-18) enumeradas en las **Tablas 3-4**.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una región VH o un dominio VH. En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una región VL o un dominio VL. En determinadas modalidades, los anticuerpos de las formulaciones farmacéuticas proporcionados en la presente tienen una combinación de (i) un dominio VH o una región VH; y/o (ii) un dominio VL o una región VL. En aun otras modalidades, los anticuerpos de las formulaciones farmacéuticas proporcionados en la presente tienen una combinación de (i) un dominio VH o una región VH; y/o (ii) un dominio VL o una región VL seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 8-13 como se establece en las **Tablas 5-6**. En aun otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una combinación de (i) un dominio VH o una región VH; y/o (ii) un dominio VL o una región VL de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6, como se establece en las **Tablas 5-6**.

En determinadas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una región VH que comprende: (1) una CDR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4; (2) una CDR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5; y (3) una CDR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6; y una región de VL seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS:8-10 como se establece en la **Tabla 5**. En algunas modalidades, la región VL tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8. En otras modalidades, la región VL tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9. En algunas modalidades, la región VL tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10.

En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una región VH seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS:11-13 como se establece en la **Tabla 6**; y una región de VL que comprende: (1) una CDR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS:1 y 7; (2) una CDR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2; y (3) una CDR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3. En aun algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una región VH seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS:11-13 como se establece en la **Tabla 6**; y una región de VL que comprende: (1) una CDR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1; (2) una CDR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2; y (3) una CDR3 de VL que tiene una

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3. En aun modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una región VH seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS:11-13 como se establece en la **Tabla 6**; y una región de VL que comprende: (1) una CDR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7; (2) una CDR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2; y (3) una CDR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una región VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:11. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una región VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:12. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que comprende una región VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:13.

Tabla 5. Secuencias de aminoácidos del dominio VL

Anticuerpo	**VL (SEQ ID NO:)**
PD1AB-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSGQSVLYSSNQKNFLAWYQQKPGQPPKLLIYWAST RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYLYSWTFGQGTKLEIKR (SEQ ID NO:8)
PD1AB-2	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWAST RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYLYSWTFGQGTKLEIKR (SEQ ID NO:9)
PD1AB-3	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSGQSVLYSSNQKNFLAWYQQKPGQPPKLLIYWAST RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISNLQAEDVAVYYCHQYLYSWTFGQGTKLEIKR (SEQ ID NO:10)
PD1AB-4	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWAST RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYLYSWTFGQGTKLEIKR (SEQ ID NO:9)
PD1AB-5	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWAST RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYLYSWTFGQGTKLEIKR (SEQ ID NO:9)
PD1AB-6	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSGQSVLYSSNQKNFLAWYQQKPGQPPKLLIYWAST RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYLYSWTFGQGTKLEIKR (SEQ ID NO:8)

Tabla 6. Secuencias de aminoácidos del dominio VH

Anticuerpo	VH (SEQ ID NO:)
PD1AB-1	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIKDTYMHWVQQAPGKGLEWMGRIDPANGDR KYDPKFQGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGPVYYYGSSYVMDYWGQ GTTVTVSS (SEQ ID NO:11)
PD1AB-2	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIKDTYMHWVQQAPGKGLEWMGRIDPANGDR KYDPKFQGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGPVYYYGSSYVMDYWGQ GTTVTVSS (SEQ ID NO:11)
PD1AB-3	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIKDTYMHWVQQAPGKGLEWMGRIDPANGDR KYDPKFQGRVTITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGPVYYYGSSYVMDYWGQ GTTVTVSS (SEQ ID NO:12)
PD1AB-4	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIKDTYMHWVQQAPGKGLEWMGRIDPANGDR KYDPKFQGRVTITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGPVYYYGSSYVMDYWGQ GTTVTVSS (SEQ ID NO:12)
PD1AB-5	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDTYMHWVQQAPGKGLEWMGRIDPANGDR KYDPKFQGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGPVYYYGSSYVMDYWGQ GTTVTVSS (SEQ ID NO:13)
PD1AB-6	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDTYMHWVQQAPGKGLEWMGRIDPANGDR KYDPKFQGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGPVYYYGSSYVMDYWGQ GTTVTVSS (SEQ ID NO:13)

También se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo codificado por una molécula de ácido nucleico aislada, por ejemplo, una cadena pesada, una cadena ligera, una región VH, una región VL, una CDR1 de VH, una CDR2 de VH, una CDR3 de VH, una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y/o una CDR3 de VL de los anticuerpos anti-PD-1 que se unen a un polipéptido PD-1, un fragmento de polipéptido PD-1, un péptido PD-1 o un epítopo de PD-1 de inmunoglobulina. Los ejemplos de secuencias de ácido nucleico para la región VL y la región VH de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 y PD1AB-6 se muestran en las **Tablas 7-8**.

Tabla 7. Secuencias de ácido nucleico de VL

Anticuerpo	Secuencias de nucleótidos
PD1AB-1	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGG CCACCATCAACTGCAAGTCCGGTCAAAGTGTTTTATACAGTTCAAATCAGAAGAACT TCTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAAGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACT GTCATCAATACCTCTACTCGTGGACGTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA CGGAC (SEQ ID NO:25)
PD1AB-2	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGG CCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACT ACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGG GCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAAGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACT GTCATCAATACCTCTACTCGTGGACGTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA CGGAC (SEQ ID NO:26)
PD1AB-3	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGG CCACCATCAACTGCAAGTCCGGTCAAAGTGTTTTATACAGTTCAAATCAGAAGAACT TCTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAACCTGCAAGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACT GTCATCAATACCTCTACTCGTGGACGTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA CGGAC (SEQ ID NO:27)

PD1AB-4	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGG CCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACT ACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGG GCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAAGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACT GTCATCAATACCTCTACTCGTGGACGTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA CGGAC (SEQ ID NO:26)
PD1AB-5	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGG CCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACT ACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGG GCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAAGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACT GTCATCAATACCTCTACTCGTGGACGTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA CGGAC (SEQ ID NO:26)
PD1AB-6	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGG CCACCATCAACTGCAAGTCCGGTCAAAGTGTTTTATACAGTTCAAATCAGAAGAACT TCTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAAGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACT GTCATCAATACCTCTACTCGTGGACGTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA CGGAC (SEQ ID NO:25)

Tabla 8. Secuencias de ácido nucleico de VH

Anticuerpo	**Secuencias de nucleótidos**
PD1AB-1	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGA AAATCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTCAACATTAAAGACACGTATATGCACTGGGTGC AACAGGCCCCTGGAAAAGGGCTTGAGTGGATGGGAAGGATTGATCCTGCGAATGG TGATAGGAAATATGACCCGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATAACCGCGGACACGT CTACAGACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGT GTATTACTGTGCTAGATCAGGCCCTGTTTATTACTACGGTAGTAGCTACGTTATGGA CTACTGGGGTCAAGGAACCACAGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:28)

PD1AB-2	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGA AAATCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTCAACATTAAAGACACGTATATGCACTGGGTGC AACAGGCCCCTGGAAAAGGGCTTGAGTGGATGGGAAGGATTGATCCTGCGAATGG TGATAGGAAATATGACCCGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATAACCGCGGACACGT CTACAGACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGT GTATTACTGTGCTAGATCAGGCCCTGTTTATTACTACGGTAGTAGCTACGTTATGGA CTACTGGGGTCAAGGAACCACAGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:28)
PD1AB-3	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGA AAATCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTCAACATTAAAGACACGTATATGCACTGGGTGC AACAGGCCCCTGGAAAAGGGCTTGAGTGGATGGGAAGGATTGATCCTGCGAATGG TGATAGGAAATATGACCCGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATAACCGCGGACACGT CTACAAACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGT GTATTACTGTGCTAGATCAGGCCCTGTTTATTACTACGGTAGTAGCTACGTTATGGA CTACTGGGGTCAAGGAACCACAGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:29)
PD1AB-4	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGA AAATCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTCAACATTAAAGACACGTATATGCACTGGGTGC AACAGGCCCCTGGAAAAGGGCTTGAGTGGATGGGAAGGATTGATCCTGCGAATGG TGATAGGAAATATGACCCGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATAACCGCGGACACGT CTACAAACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGT GTATTACTGTGCTAGATCAGGCCCTGTTTATTACTACGGTAGTAGCTACGTTATGGA CTACTGGGGTCAAGGAACCACAGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:29)
PD1AB-5	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGA AAATCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTCAACATTAAAGACACGTATATGCACTGGGTGC AACAGGCCCCTGGAAAAGGGCTTGAGTGGATGGGAAGGATTGATCCTGCGAATGG TGATAGGAAATATGACCCGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATAACCGCGGACACGT CTACAGACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGT GTATTACTGTGCTAGATCAGGCCCTGTTTATTACTACGGTAGTAGCTACGTTATGGA CTACTGGGGTCAAGGAACCACAGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:30)

PD1AB-6	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGA AAATCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTCAACATTAAAGACACGTATATGCACTGGGTGC AACAGGCCCCTGGAAAAGGGCTTGAGTGGATGGGAAGGATTGATCCTGCGAATGG TGATAGGAAATATGACCCGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATAACCGCGGACACGT CTACAGACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGT GTATTACTGTGCTAGATCAGGCCCTGTTTATTACTACGGTAGTAGCTACGTTATGGA CTACTGGGGTCAAGGAACCACAGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:30)

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácidos de VH y de VL de PD1AB-1. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácidos de VH de SEQ ID NO:11 y una secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO:8.

En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácidos de VH y de VL de PD1AB-2. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácidos de VH de SEQ ID NO:11 y una secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO:9.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácidos de VH y de VL de PD1AB-3. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácidos de VH de SEQ ID NO:12 y una secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO:10.

En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácidos de VH y de VL de PD1AB-4. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácidos de VH de SEQ ID NO:12 y una secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO:9.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácidos de VH y de VL de PD1AB-5. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácidos de VH de SEQ ID NO:13 y una secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO:9.

En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácido de VH y de VL de PD1AB-6. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácidos de VH de SEQ ID NO:13 y una secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO:8.

En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH de PD1AB-1. En otras modalidades,

la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL de PD1AB-1. En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH de PD1AB-2, y una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL de PD1AB-1. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:11. En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:8. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:11 y una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:8.

En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH de PD1AB-2. En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL de PD1AB-2. En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH de PD1AB-2, y una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL de PD1AB-2. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:11. En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:9. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:11 y una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:9.

En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH de PD1AB-3. En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL de PD1AB-3. En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH de PD1AB-3, y una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL de PD1AB-3. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene

una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:12. En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:10. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:12 y una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:10.

En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH de PD1AB-4. En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL de PD1AB-4. En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH de PD1AB-4, y una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL de PD1AB-4. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:12. En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:9. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:12 y una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:9.

En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH de PD1AB-5. En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL de PD1AB-5. En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH de PD1AB-5, y una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL de PD1AB-5. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:13. En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:9. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3

de VH de la región VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:13 y una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:9.

En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH de PD1AB-6. En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL de PD1AB-6. En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH de PD1AB-6, y una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL de PD1AB-6. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:13. En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:8. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo que tiene una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de la región VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:13 y una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de la región VL que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:8.

En determinadas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este descrito en la presente, que se une específicamente a un polipéptido PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1, por ejemplo, una PD-1 humana), y comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena ligera comprende una región constante que tiene una secuencia de aminoácidos de:

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:41).

En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este descrito en la presente, que se une específicamente a un polipéptido PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1, por ejemplo, una PD-1 humana), y comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena pesada comprende una región Fc de IgG1 humana que tiene una secuencia de aminoácidos de:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKC**K**VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS

LSPGK (SEQ ID NO:36, K322 enfatizado).

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este descrito en la presente, que se une específicamente a un polipéptido PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1, por ejemplo, una PD-1 humana), y comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena pesada no comprende una región Fc de IgG1 humana que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36.

En determinadas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este descrito en la presente, que se une específicamente a un polipéptido PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1, por ejemplo, una PD-1 humana), y comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena pesada comprende una región Fc de IgG1-K322A humana que tiene una secuencia de aminoácidos de:ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC**A**VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO:37, sustitución de K322A enfatizada).

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este descrito en la presente, que se une específicamente a un polipéptido PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1, por ejemplo, una PD-1 humana), y comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena pesada comprende una región Fc de IgG4 humana que tiene una secuencia de aminoácidos de:ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**S**CPAPEF**L**GGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:38, S228 y L235 enfatizados).

En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este descrito en la presente, que se une específicamente a un polipéptido PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1, por ejemplo, una PD-1 humana), y comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena pesada comprende una región Fc de IgG4P humana que tiene una secuencia de aminoácidos de:ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**P**CPAPEFLGGPSVFLFPPKPK

DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK (SEQ ID NO:39, sustitución de S228P enfatizada).

En aun otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este descrito en la presente, que se une específicamente a un polipéptido PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1, por ejemplo, una PD-1 humana), y comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena pesada comprende una región Fc de IgG4PE humana que tiene una secuencia de aminoácidos de:ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**P**CPAPEF**E**GGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK (SEQ ID NO:40, sustituciones de S228P y L235E enfatizadas).

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este descrito en la presente, que se une específicamente a un polipéptido PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1, por ejemplo, una PD-1 humana), y comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena pesada no comprende una región Fc de IgG4PE humana que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:40.

En aun otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este descrito en la presente, que se une específicamente a un polipéptido PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1, por ejemplo, una PD-1 humana), y comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena ligera comprende una región constante que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41; y la cadena pesada comprende una región Fc que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:36-40.

En determinadas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo proporcionado en la presente, que se une específicamente a un polipéptido PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1, por ejemplo, una PD-1 humana), y comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra a continuación:
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSGQSVLYSSNQKNFLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVP
DRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYLYSWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV
YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:31, LC_PD1AB-6-IgG1).

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo proporcionado en

la presente, que se une específicamente a un polipéptido PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1, por ejemplo, una PD-1 humana), y comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra a continuación:

EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDTYMHWVQQAPGKGLEWMGRIDPANGDRKYDPKF
QGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGPVYYYGSSYVMDYWGQGTTVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKC**K**VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO:32, HC_PD1AB-6-IgG1, K322 enfatizado).

En otras modalidades, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo proporcionado en la presente, que se une específicamente a un polipéptido PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1, por ejemplo, una PD-1 humana), y comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra a continuación:

EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDTYMHWVQQAPGKGLEWMGRIDPANGDRKYDPKF
QGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGPVYYYGSSYVMDYWGQGTTVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKC**A**VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO:33, sustitución HC_PD1AB-6-IgG1-K322A, K322A enfatizada).

En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo proporcionado en la presente, que se une específicamente a un polipéptido PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1, por ejemplo, una PD-1 humana), y comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra a continuación:

EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDTYMHWVQQAPGKGLEWMGRIDPANGDRKYDPKF
QGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGPVYYYGSSYVMDYWGQGTTVTVSS*ASTK*
GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
*VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**P**CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT*
PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:34, HC_PD1AB-6-IgG4P, cadena principal de Fc de IgG4P en cursiva y subrayada).

En aun otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo proporcionado en la presente, que se une específicamente a un polipéptido PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1, por ejemplo, una PD-1 humana), y comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra a continuación:

EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDTYMHWVQQAPGKGLEWMGRIDPANGDRKYDPKF QGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGPVYYYGSSYVMDYWGQGTTVTVSS*ASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**P**CPAPEF**E**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO:35, HC_PD1AB-6-IgG4PE, cadena principal de Fc de IgG4PE en cursiva y subrayada).

En una modalidad particular, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo proporcionado en la presente, que se une específicamente a un polipéptido PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1, por ejemplo, una PD-1 humana), comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde (i) la cadena ligera y comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31; y (ii) la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32.

En otra modalidad particular, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo proporcionado en la presente, que se une específicamente a un polipéptido PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1, por ejemplo, una PD-1 humana), comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde (i) la cadena ligera y comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31; y (ii) la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33.

En aun otra modalidad particular, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo proporcionado en la presente, que se une específicamente a un polipéptido PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1, por ejemplo, una PD-1 humana), y comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde (i) la cadena ligera y comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31; y (ii) la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34.

En aun otra modalidad particular, la formulación farmacéutica comprende un anticuerpo proporcionado en la presente, que se une específicamente a un polipéptido PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1, por ejemplo, una PD-1 humana), y comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde (i) la cadena ligera y comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31; y (ii) la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35.

En aun otro aspecto, las formulaciones farmacéuticas comprenden anticuerpos que compiten con uno de los anticuerpos ejemplificados o fragmentos funcionales para la unión a PD-1. Dichos anticuerpos también pueden unirse al mismo epítopo que uno de los ejemplos de anticuerpos en la

presente o un epítopo de superposición. Se espera que los anticuerpos y fragmentos que compiten con o se unen al mismo epítopo que los anticuerpos ejemplificados muestren propiedades funcionales similares. Las proteínas y fragmentos de unión al antígeno de ejemplo incluyen aquellos con regiones VH y VL y CDR proporcionadas en la presente, que incluyen aquellas en las **Tablas 1-6**. Por lo tanto, a modo de ejemplo específico, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que incluyen los que compiten con un anticuerpo que comprende: (a) 1, 2, 3, 4, 5 o las 6 de las CDR enumeradas para un anticuerpo enumerado en las **Tablas 1-2**; (b) una VH y una VL seleccionadas de las regiones VH y VL enumeradas para un anticuerpo enumerado en las **Tablas 5-6**; o (c) dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas que comprenden la VH y la VL como se especifica para un anticuerpo enumerado en las **Tablas 5-6**. En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que es PD1AB-1. En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que es PD1AB-2. En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que es PD1AB-3. En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que es PD1AB-4. En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que es PD1AB-5. En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que es PD1AB-6.

En otro aspecto, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de este que se unen a una región, que incluyen un epítopo, una PD-1 humana o una PD-1 de cynomolgus. Por ejemplo, en algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que se une a una región de PD-1 humana (SEQ ID NO:42) que comprende residuos de aminoácidos 33 a 109 de PD-1 humana. En aun otro aspecto, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que se une a un epítopo específico de PD-1 humano.

En determinadas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a al menos uno de los residuos 100-109 (SEQ ID NO:43) dentro de una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:42. En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a al menos uno de los residuos 100-105 (SEQ ID NO:44) dentro de una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:42.

En modalidades particulares, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1,

se une a al menos un residuo seleccionado del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a al menos un residuo seleccionado del grupo que consiste en L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a dos o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En otras modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a tres o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En determinadas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a cuatro o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a cinco o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En otra modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a seis o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En aun otra modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a siete o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En aun otra modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a ocho o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En determinadas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente

comprenden un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a nueve o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En otras modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a todos los diez residuos del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

En otra modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a N33 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En otra modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a T51 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En una modalidad particular, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a S57 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En una modalidad específica, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a L100 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a N102 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En otras modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a G103 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En otra modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a R104 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En aún otra modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a G103 o R104 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En aún otra modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a D105 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a H107 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En determinadas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la

presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. También se contempla cualquier combinación de dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de los sitios de unión de aminoácidos PD-1 a los que se hizo referencia anteriormente.

En un aspecto, se proporcionan en la presente formulaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos que se unen específicamente a PD-1 y pueden modular la actividad y/o expresión de PD-1 (por ejemplo, activar la señalización de PD-1 y/o inhibir la expresión de PD-1). En determinadas modalidades, se proporcionan en la presente formulaciones farmacéuticas que comprenden un agonista de PD-1 que es un anticuerpo proporcionado en la presente que se une específicamente a un ECD de PD-1 humana y activa (por ejemplo, activa parcialmente) al menos una actividad de PD-1 (por ejemplo, inhibe la producción de citosina). En determinadas modalidades, se proporcionan en la presente formulaciones farmacéuticas que comprenden una agonista de PD-1 que es un anticuerpo proporcionado en la presente que se une específicamente a un ECD de PD-1 humana y regula por disminución la expresión de PD-1. En determinadas modalidades, se proporcionan en la presente formulaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos que se unen específicamente a PD-1 y que (a) atenúan la actividad de linfocitos T, por ejemplo, como se determina mediante la inhibición de la producción de citosina; y/o (b) regulan por disminución la expresión de PD-1 en una célula. En determinadas modalidades, se proporcionan en la presente formulaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos que se unen específicamente a PD-1 y que (a) atenúan la actividad de linfocitos T, por ejemplo, como se determina mediante la inhibición de la producción de citosina; (b) regulan por disminución la expresión de PD-1 en una célula; y/o (c) no inhiben la unión de PD-L1 y/o PD-L2 a PD-1. En determinadas modalidades, se proporcionan en la presente formulaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos que se unen específicamente a PD-1, un ECD de PD-1 humano o un epítopo de un ECD de PD-1 humano de este. En determinadas modalidades, se proporcionan en la presente formulaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos que se unen específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto del sitio de unión de PD-L1. En determinadas modalidades, se proporcionan en la presente formulaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos que se unen específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto del sitio de unión de PD-L2. En determinadas modalidades, se proporcionan en la presente formulaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos que se unen específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto de ambos sitios de unión de PD-L1 y PD-L2. En determinadas modalidades, se proporcionan en la presente formulaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos que no inhiben la unión de PD-L1 a PD-1. En otras modalidades, se proporcionan en la presente formulaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos que no inhiben la unión de PD-L2 a PD-1. En modalidades específicas, se proporcionan en la presente

formulaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos que no inhiben la unión de PD-L1 a PD-1 o la unión de PD-L2 a PD-1.

La actividad de PD-1 puede estar relacionada con cualquier actividad de PD-1 tal como aquella conocida o descrita en la técnica. La actividad de PD-1 y la señalización de PD-1 se utilizan de forma intercambiable en la presente. En determinados aspectos, la actividad de PD-1 es inducida por el ligando de PD-1 (por ejemplo, PD-L1) que se une a PD-1. Los niveles de expresión de PD-1 pueden evaluarse mediante métodos descritos en la presente o conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, transferencia Western, ELISA, inmunohistoquímica o citometría de flujo). En determinadas modalidades, se proporcionan en la presente formulaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos que se unen específicamente a PD-1 y disminuyen la expresión de PD-1. En determinadas modalidades, se proporcionan en la presente formulaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos que se unen específicamente a PD-1 y atenúan la actividad de linfocitos T. En determinadas modalidades, se proporcionan en la presente formulaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos que se unen específicamente a PD-1 e inhiben la producción de citosina. En determinadas modalidades, se proporcionan en la presente formulaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos que se unen específicamente a PD-1 y activan (por ejemplo, activan parcialmente) la señalización de PD-1. En determinadas modalidades las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que se unen específicamente a PD-1, un ECD de PD-1 humano o un epítopo de un ECD de PD-1 humano de este. En determinadas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en al presente comprenden anticuerpos que se unen específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto del sitio de unión de PD-L1. En determinadas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que se unen específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto del sitio de unión de PD-L2. En determinadas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en al presente comprenden anticuerpos que se unen específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto de ambos sitios de unión de PD-L1 y PD-L2. En determinadas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que no inhiben la unión de PD-L1 a PD-1. En otras modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que no inhiben la unión de PD-L2 a PD-1. En modalidades específicas, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que no inhiben la unión de PD-L1 a PD-1 o la unión de PD-L2 a PD-1.

En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente (por ejemplo, parcialmente atenúa) la actividad de linfocitos T. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en

la presente atenúa la actividad de linfocitos T en al menos alrededor de 10 %. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente atenúa la actividad de linfocitos T en al menos alrededor de 15 %. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente atenúa la actividad de linfocitos T en al menos alrededor de 20 %. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente atenúa la actividad de linfocitos T en al menos alrededor de 25 %. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente atenúa la actividad de linfocitos T en al menos alrededor de 30 %. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente atenúa la actividad de linfocitos T en al menos alrededor de 35 %. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente atenúa la actividad de linfocitos T en al menos alrededor de 40 %. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente atenúa la actividad de linfocitos T en al menos alrededor de 45 %. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente atenúa la actividad de linfocitos T en al menos alrededor de 50 %. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente atenúa la actividad de linfocitos T en al menos alrededor de 55 %. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente atenúa la actividad de linfocitos T en al menos alrededor de 60 %. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente atenúa la actividad de linfocitos T en al menos alrededor de 65 %. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente atenúa la actividad de linfocitos T en al menos alrededor de 70 %. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente atenúa la actividad de linfocitos T en al menos alrededor de 75 %. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente atenúa la actividad de linfocitos T en al menos alrededor de 80 %. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente atenúa la actividad de linfocitos T en al menos alrededor de 85 %. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente atenúa la actividad de linfocitos T en al menos alrededor de 90 %. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente atenúa la actividad de linfocitos T en al menos alrededor de 95 %. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente atenúa la actividad de linfocitos T en al menos alrededor de 98 %. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación

farmacéutica proporcionado en la presente atenúa la actividad de linfocitos T en al menos alrededor de 99 %. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente atenúa la actividad de linfocitos T en al menos alrededor de 100 %. En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente puede atenuar (por ejemplo, atenuar parcialmente) la actividad de linfocitos T en al menos alrededor de 25 % a alrededor de 65 %. En modalidades específicas, la atenuación de la actividad de linfocitos T se evalúa mediante los métodos descritos en la presente. En algunas modalidades, la atenuación de la actividad de linfocitos T se evalúa mediante métodos conocidos por el experto en la técnica. En determinadas modalidades, la atenuación de la actividad de linfocitos T está relacionada con la actividad de linfocitos T en presencia de la estimulación sin ningún anticuerpo anti-PD-1. En determinadas modalidades, la atenuación de la actividad de linfocitos T está relacionada con la actividad de linfocitos T en presencia de estimulación con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1). Un ejemplo no taxativo de la actividad de linfocitos T es la secreción de una citosina. En algunas modalidades, la citosina se selecciona del grupo que consiste en IL-2, IL-17, IFN-γ, o cualquier combinación de estos. En determinadas modalidades, la citosina se selecciona del grupo que consiste en IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, GM-CSF, IFN-γ y TNF-α. En determinadas modalidades, la citosina es IL-1. En algunas modalidades, la citosina es IL-2. En otras modalidades, la citosina es IL-6. En otra modalidad, la citosina es IL-12. En otras modalidades, la citosina es IL-17. En aun otra modalidad, la citosina es IL-22. En aun otras modalidades, la citosina es IL-23. En algunas modalidades, la citosina es GM-CSF. En otras modalidades, la citosina es IFN-γ. En aun otras modalidades, la citosina es TNF-α. En determinadas modalidades, la citosina es IL-2 e IL-17. En determinadas modalidades, la citosina es IL-2 e IFN-γ. En aun otras modalidades, la citosina es IL-17 e IFN-γ. En aun otras modalidades, la citosina es IL-2, IL-17 e IFN-γ.

En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6) se unen específicamente a PD-1 e inhiben la secreción de IL-2 (por ejemplo, de una célula, por ejemplo, los linfocitos T). En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-2 en al menos alrededor de 5 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-2 en al menos alrededor de 10 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de

IL-2 en al menos alrededor de 15%. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-2 en al menos alrededor de 20 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-2 en al menos alrededor de 25 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-2 en al menos alrededor de 30 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-2 en al menos alrededor de 35 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-2 en al menos alrededor de 40 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-2 en al menos alrededor de 45 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-2 en al menos alrededor de 50 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-2 en al menos alrededor de 55 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-2 en al menos alrededor de 60 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-2 en al menos alrededor de 65 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-2 en al menos alrededor de 70 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-2 en al menos alrededor de 75 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-2 en al menos alrededor de 80 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-2 en al menos alrededor de 85 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-2 en al menos alrededor de 90 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-2 en al menos alrededor de 95 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-2 en al menos alrededor de 98 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación

farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-2 en al menos alrededor de 99 %. En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-2 en al menos alrededor de 25 % a 35 %, opcionalmente hasta alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la inhibición de la secreción de IL-2 se evalúa mediante métodos descritos en la presente. En otras modalidades, la inhibición de la secreción de IL-2 se evalúa mediante métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MesoScale™ Discovery (MSD, por sus siglas en inglés). En una modalidad específica, la secreción de IL-2 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-2 en la ausencia del anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-2 en presencia de un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6) inhibe la secreción de IL-2. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 40 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 30 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 20 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 10 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 5 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.75 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.5 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.1 nM. En una

modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.05 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.01 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.001 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 40 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 30 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 20 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 10 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 5 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.75 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.5 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.05 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.01 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-2 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la

secreción de IL-2 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.001 nM. En modalidades específicas, el EC_{50} se evalúa mediante los métodos descritos en la presente. En otras modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante otros métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, el EC_{50} se evalúa en un ensayo multiplexado MSD.

En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6) se unen específicamente a PD-1 e inhiben la secreción de IL-17 (por ejemplo, de una célula, por ejemplo, los linfocitos T). En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-17 en al menos alrededor de 5 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-17 en al menos alrededor de 10 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-17 en al menos alrededor de 15 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-17 en al menos alrededor de 20 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-17 en al menos alrededor de 25 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-17 en al menos alrededor de 30 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-17 en al menos alrededor de 35 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-17 en al menos alrededor de 40 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-17 en al menos alrededor de 45 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-17 en al menos alrededor de 50 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-17 en al menos alrededor de 55 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-17 en al menos alrededor de 60 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación

farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-17 en al menos alrededor de 65 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-17 en al menos alrededor de 70 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-17 en al menos alrededor de 75 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-17 en al menos alrededor de 80 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-17 en al menos alrededor de 85 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-17 en al menos alrededor de 90 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-17 en al menos alrededor de 95 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-17 en al menos alrededor de 98 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-17 en al menos alrededor de 99 %. En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente se unen específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-17 en al menos alrededor de 25 % a 35 %, opcionalmente hasta alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la inhibición de la secreción de IL-17 se evalúa mediante métodos descritos en la presente. En otras modalidades, la inhibición de la secreción de IL-17 se evalúa mediante métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de IL-17 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-17 en la ausencia del anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-17 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-17 en presencia de un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6) inhibe la secreción de IL-17. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 50 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una

EC_{50} de como máximo alrededor de 40 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 30 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 20 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 10 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 5 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 1 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.75 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.5 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.1 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.05 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.01 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.005 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.001 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 50 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 40 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 30 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 20 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 10 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación

farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 5 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.75 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.5 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.05 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.01 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.005 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-17 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.001 nM. En modalidades específicas, el EC_{50} se evalúa mediante los métodos descritos en la presente. En otras modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante otros métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, el EC_{50} se evalúa en un ensayo multiplexado MSD.

En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6) se unen específicamente a PD-1 e inhiben la secreción de IFN-γ (por ejemplo, de una célula, por ejemplo, los linfocitos T). En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IFN-γ en al menos alrededor de 5 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IFN-γ en al menos alrededor de 10 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IFN-γ en al menos alrededor de 15 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IFN-γ en al menos alrededor de 20 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación

farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IFN-γ en al menos alrededor de 25 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IFN-γ en al menos alrededor de 30 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IFN-γ en al menos alrededor de 35 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IFN-γ en al menos alrededor de 40 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IFN-γ en al menos alrededor de 45 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IFN-γ en al menos alrededor de 50 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IFN-γ en al menos alrededor de 55 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IFN-γ en al menos alrededor de 60 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IFN-γ en al menos alrededor de 65 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IFN-γ en al menos alrededor de 70 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IFN-γ en al menos alrededor de 75 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IFN-γ en al menos alrededor de 80 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IFN-γ en al menos alrededor de 85 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IFN-γ en al menos alrededor de 90 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IFN-γ en al menos alrededor de 95 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IFN-γ en al menos alrededor de 98 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IFN-γ en al menos alrededor de 99 %. En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente se unen específicamente a PD-1 e inhibe

la secreción de IFN-γ en al menos alrededor de 25 % a 35 %, opcionalmente hasta alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la inhibición de la secreción de IFN-γ se evalúa mediante métodos descritos en la presente. En otras modalidades, la inhibición de la secreción de IFN-γ se evalúa mediante métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con respecto a la secreción de IFN-γ en la ausencia del anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con respecto a la secreción de IFN-γ en presencia de un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En determinadas modalidades, los anticuerpos anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión-al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6) inhiben la secreción de IFN-γ. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como máximo alrededor de 50 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como máximo alrededor de 40 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como máximo alrededor de 30 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como máximo alrededor de 20 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como máximo alrededor de 10 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como máximo alrededor de 5 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como máximo alrededor de 1 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.75 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.5 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.05 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación

farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.01 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.005 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.001 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 50 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 40 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 30 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 20 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 10 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 5 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 1 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.75 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.5 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.1 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.05 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.01 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.005 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IFN-γ con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.001 nM. En modalidades específicas, el EC_{50} se evalúa mediante los métodos descritos en la presente. En otras modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante otros métodos conocidos

por el experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, el EC_{50} se evalúa en un ensayo multiplexado MSD.

En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6) se unen específicamente a PD-1 e inhiben la secreción de IL-1 (por ejemplo, de una célula, por ejemplo, los linfocitos T). En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-1 en al menos alrededor de 5 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-1 en al menos alrededor de 10 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-1 en al menos alrededor de 15 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-1 en al menos alrededor de 20 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-1 en al menos alrededor de 25 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-1 en al menos alrededor de 30 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-1 en al menos alrededor de 35 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-1 en al menos alrededor de 40 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-1 en al menos alrededor de 45 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-1 en al menos alrededor de 50 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-1 en al menos alrededor de 55 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-1 en al menos alrededor de 60 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-1 en al menos alrededor de 65 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de

IL-1 en al menos alrededor de 70 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-1 en al menos alrededor de 75 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-1 en al menos alrededor de 80 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-1 en al menos alrededor de 85%. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-1 en al menos alrededor de 90 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-1 en al menos alrededor de 95 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-1 en al menos alrededor de 98 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-1 en al menos alrededor de 99 %. En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente se unen específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-1 en al menos alrededor de 25 % a 35 %, opcionalmente hasta alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la inhibición de la secreción de IL-1 se evalúa mediante métodos descritos en la presente. En otras modalidades, la inhibición de la secreción de IL-1 se evalúa mediante métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de IL-1 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-1 en la ausencia del anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-1 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-1 en presencia de un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6) inhibe la secreción de IL-1. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 40 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 30 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una

formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 20 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 10 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 5 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.75 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.5 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.05 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.01 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.001 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 40 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 30 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 20 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 10 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 5 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, un

anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.75 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.5 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.05 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.01 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.001 nM. En modalidades específicas, el EC_{50} se evalúa mediante los métodos descritos en la presente. En otras modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante otros métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, el EC_{50} se evalúa en un ensayo multiplexado MSD.

En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6) se unen específicamente a PD-1 e inhiben la secreción de IL-6 (por ejemplo, de una célula, por ejemplo, los linfocitos T). En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-6 en al menos alrededor de 5 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-6 en al menos alrededor de 10 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-6 en al menos alrededor de 15 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-6 en al menos alrededor de 20 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-6 en al menos alrededor de 25 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de

IL-6 en al menos alrededor de 30 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-6 en al menos alrededor de 35 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-6 en al menos alrededor de 40 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-6 en al menos alrededor de 45 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-6 en al menos alrededor de 50%. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-6 en al menos alrededor de 55 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-6 en al menos alrededor de 60 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-6 en al menos alrededor de 65 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-6 en al menos alrededor de 70 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-6 en al menos alrededor de 75 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-6 en al menos alrededor de 80%. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-6 en al menos alrededor de 85 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-6 en al menos alrededor de 90 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-6 en al menos alrededor de 95 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-6 en al menos alrededor de 98 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-6 en al menos alrededor de 99 %. En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-6 en al menos alrededor de 25 % a 35 %, opcionalmente hasta alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la inhibición de la secreción de IL-6 se evalúa mediante métodos descritos en la presente. En otras modalidades, la inhibición de la secreción de IL-6 se evalúa mediante métodos

conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de IL-6 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-6 en la ausencia del anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-6 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-6 en presencia de un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En determinadas modalidades, los anticuerpos anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión-al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6) inhiben la secreción de IL-6. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 40 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 30 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 20 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 10 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 5 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.75 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.5 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.05 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.01 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, un

anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.001 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 40 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 30 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 20 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 10 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 5 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.75 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.5 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.05 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.01 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-6 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.001 nM. En modalidades específicas, el EC_{50} se evalúa mediante los métodos descritos en la presente. En otras modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante otros métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, el EC_{50} se evalúa en un ensayo multiplexado MSD.

En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la

presente (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6) se unen específicamente a PD-1 e inhiben la secreción de IL-12 (por ejemplo, de una célula, por ejemplo, los linfocitos T). En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-12 en al menos alrededor de 5 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-12 en al menos alrededor de 10 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-12 en al menos alrededor de 15 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-12 en al menos alrededor de 20 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-12 en al menos alrededor de 25 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-12 en al menos alrededor de 30 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-12 en al menos alrededor de 35 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-12 en al menos alrededor de 40 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-12 en al menos alrededor de 45 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-12 en al menos alrededor de 50%. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-12 en al menos alrededor de 55 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-12 en al menos alrededor de 60 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-12 en al menos alrededor de 65 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-12 en al menos alrededor de 70 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-12 en al menos alrededor de 75 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación

farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-12 en al menos alrededor de 80 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-12 en al menos alrededor de 85 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-12 en al menos alrededor de 90 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-12 en al menos alrededor de 95 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-12 en al menos alrededor de 98 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-12 en al menos alrededor de 99 %. En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente se unen específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-12 en al menos alrededor de 25 % a 35 %, opcionalmente hasta alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la inhibición de la secreción de IL-12 se evalúa mediante métodos descritos en la presente. En otras modalidades, la inhibición de la secreción de IL-12 se evalúa mediante métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de IL-12 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-12 en la ausencia del anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-12 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-12 en presencia de un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En determinadas modalidades, los anticuerpos anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión-al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6) inhiben la secreción de IL-12. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 40 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 30 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 20 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50}

de como máximo alrededor de 10 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 5 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.75 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.5 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.05 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.01 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.001 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 40 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 30 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 20 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 10 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 5 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.75 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación

farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.5 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.05 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.01 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-12 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.001 nM. En modalidades específicas, el EC_{50} se evalúa mediante los métodos descritos en la presente. En otras modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante otros métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, el EC_{50} se evalúa en un ensayo multiplexado MSD.

En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6) se unen específicamente a PD-1 e inhiben la secreción de IL-22 (por ejemplo, de una célula, por ejemplo, un linfocito T). En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-22 en al menos alrededor de 5 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-22 en al menos alrededor de 10 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-22 en al menos alrededor de 15 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-22 en al menos alrededor de 20 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-22 en al menos alrededor de 25 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-22 en al menos alrededor de 30 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-22 en al menos alrededor de 35 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica

proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-22 en al menos alrededor de 40 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-22 en al menos alrededor de 45 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-22 en al menos alrededor de 50 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-22 en al menos alrededor de 55 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-22 en al menos alrededor de 60 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-22 en al menos alrededor de 65 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-22 en al menos alrededor de 70 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-22 en al menos alrededor de 75 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-22 en al menos alrededor de 80 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-22 en al menos alrededor de 85 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-22 en al menos alrededor de 90 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-22 en al menos alrededor de 95 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-22 en al menos alrededor de 98 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-22 en al menos alrededor de 99 %. En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-22 en al menos alrededor de 25 % a 35 %, opcionalmente hasta alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la inhibición de la secreción de IL-22 se evalúa mediante métodos descritos en la presente. En otras modalidades, la inhibición de la secreción de IL-22 se evalúa mediante métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de IL-22 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-22 en la ausencia del anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-22 se ve inhibida con

respecto a la secreción de IL-22 en presencia de un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En determinadas modalidades, los anticuerpos anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión-al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6) inhiben la secreción de IL-22. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 40 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 30 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 20 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 10 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 5 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.75 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.5 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.05 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.01 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.001 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación

farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 40 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 30 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 20 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 10 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 5 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.75 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.5 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.05 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.01 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-22 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.001 nM. En modalidades específicas, el EC_{50} se evalúa mediante los métodos descritos en la presente. En otras modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante otros métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, el EC_{50} se evalúa en un ensayo multiplexado MSD.

En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o

PD1AB-6) se unen específicamente a PD-1 e inhiben la secreción de IL-23 (por ejemplo, de una célula, por ejemplo, un linfocito T). En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-23 en al menos alrededor de 5 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-23 en al menos alrededor de 10 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-23 en al menos alrededor de 15 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-23 en al menos alrededor de 20 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-23 en al menos alrededor de 25 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-23 en al menos alrededor de 30%. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-23 en al menos alrededor de 35 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-23 en al menos alrededor de 40 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-23 en al menos alrededor de 45 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-23 en al menos alrededor de 50 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-23 en al menos alrededor de 55 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-23 en al menos alrededor de 60 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-23 en al menos alrededor de 65 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-23 en al menos alrededor de 70 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-23 en al menos alrededor de 75 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-23 en al menos alrededor de 80 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-23 en al

menos alrededor de 85 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-23 en al menos alrededor de 90 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-23 en al menos alrededor de 95 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-23 en al menos alrededor de 98 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-23 en al menos alrededor de 99 %. En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente se unen específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de IL-23 en al menos alrededor de 25 % a 35 %, opcionalmente hasta alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la inhibición de la secreción de IL-23 se evalúa mediante métodos descritos en la presente. En otras modalidades, la inhibición de la secreción de IL-23 se evalúa mediante métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de IL-23 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-23 en la ausencia del anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-23 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-23 en presencia de un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En determinadas modalidades, los anticuerpos anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión-al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6) inhiben la secreción de IL-23. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 40 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 30 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 20 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 10 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 5 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación

farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.75 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.5 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.05 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.01 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.001 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 40 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 30 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 20 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 10 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 5 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.75 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.5 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como

mínimo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.05 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.01 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de IL-23 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.001 nM. En modalidades específicas, el EC_{50} se evalúa mediante los métodos descritos en la presente. En otras modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante otros métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, el EC_{50} se evalúa en un ensayo multiplexado MSD.

En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6) se unen específicamente a PD-1 e inhiben la secreción de GM-CSF (por ejemplo, de una célula, por ejemplo, linfocitos T). En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de GM-CSF en al menos 5 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de GM-CSF en al menos alrededor de 10 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de GM-CSF en al menos alrededor de 15 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de GM-CSF en al menos alrededor de 20 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de GM-CSF en al menos 25 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de GM-CSF en al menos alrededor de 30 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de GM-CSF en al menos alrededor de 35 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de GM-CSF en al menos alrededor de 40%. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de GM-CSF en

al menos alrededor de 45 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de GM-CSF en al menos alrededor de 50 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de GM-CSF en al menos alrededor de 55 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de GM-CSF en al menos alrededor de 60 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de GM-CSF en al menos 65 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de GM-CSF en al menos 70 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de GM-CSF en al menos alrededor de 75 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de GM-CSF en al menos alrededor de 80 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de GM-CSF en al menos alrededor de 85 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de GM-CSF en al menos alrededor de 90 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de GM-CSF en al menos 95 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de GM-CSF en al menos alrededor de 98 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de GM-CSF en al menos alrededor de 99 %. En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionada en la presente se unen específicamente a PD-1 e inhiben la secreción de GM-CSF en al menos de alrededor de 25 % 35 %, opcionalmente hasta alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la inhibición de la secreción de GM-CSF se evalúa mediante métodos descritos en la presente. En otras modalidades, la inhibición de la secreción de GM-CSF se evalúa mediante métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con respecto a la secreción de GM-CSF en la ausencia del anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con respecto a la secreción de GM-CSF en presencia de un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En determinadas modalidades, los anticuerpos anti-PD-1 de una formulación farmacéutica

proporcionados en la presente (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión-al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6) inhiben la secreción de GM-CSF. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 40 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 30 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 20 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 10 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 5 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.75 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.5 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.05 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.01 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.001 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como

mínimo alrededor de 40 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 30 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 20 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 10 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 5 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.75 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.5 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.05 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.01 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de GM-CSF con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.001 nM. En modalidades específicas, el EC_{50} se evalúa mediante los métodos descritos en la presente. En otras modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante otros métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, el EC_{50} se evalúa en un ensayo multiplexado MSD.

En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6) se unen específicamente a PD-1 e inhiben la secreción de TNF-α (por ejemplo, de una célula, por ejemplo, un linfocito T). En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de TNF-α en al

menos alrededor de 5 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de TNF-α en al menos alrededor de 10 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de TNF-α en al menos alrededor de 15 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de TNF-α en al menos alrededor de 20 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de TNF-α en al menos alrededor de 25 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de TNF-α en al menos alrededor de 30 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de TNF-α en al menos alrededor de 35 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de TNF-α en al menos alrededor de 40 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de TNF-α en al menos alrededor de 45 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de TNF-α en al menos alrededor de 50 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de TNF-α en al menos alrededor de 55 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de TNF-α en al menos alrededor de 60 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de TNF-α en al menos alrededor de 65 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de TNF-α en al menos alrededor de 70 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de TNF-α en al menos alrededor de 75 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de TNF-α en al menos alrededor de 80 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de TNF-α en al menos alrededor de 85 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de TNF-α en al menos alrededor de 90 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica

proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de TNF-α en al menos alrededor de 95 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de TNF-α en al menos alrededor de 98 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de TNF-α en al menos alrededor de 99 %. En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente se unen específicamente a PD-1 e inhibe la secreción de TNF-α en al menos alrededor de 25 % a 35 %, opcionalmente hasta alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la inhibición de la secreción de TNF-α se evalúa mediante métodos descritos en la presente. En otras modalidades, la inhibición de la secreción de TNF-α se evalúa mediante métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de TNF-α se ve inhibida con respecto a la secreción de TNF-α en ausencia del anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de TNF-α se ve inhibida con respecto a la secreción de TNF-α en presencia de un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En determinadas modalidades, los anticuerpos anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión-al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6) inhiben la secreción de TNF-α. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como máximo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como máximo alrededor de 40 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como máximo alrededor de 30 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como máximo alrededor de 20 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como máximo alrededor de 10 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como máximo alrededor de 5 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como máximo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como

máximo alrededor de 0.75 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.5 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.05 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.01 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.001 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 40 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 30 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 20 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 10 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 5 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.75 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.5 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.05 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación

farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.01 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente inhibe la secreción de TNF-α con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.001 nM. En modalidades específicas, el EC_{50} se evalúa mediante los métodos descritos en la presente. En otras modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante otros métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, el EC_{50} se evalúa en un ensayo multiplexado MSD.

En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6) se unen específicamente a PD-1 y regulan por disminución la expresión de PD-1 (por ejemplo, en una célula, por ejemplo, los linfocitos T). En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 u regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 5 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 u regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 10 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 u regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 15 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 u regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 20 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 u regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 25 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 u regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 30 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 u regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 35 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 u regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 40 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 u regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 45 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 u

regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 50 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 u regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 55 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 u regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 60 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 u regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 65 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 u regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 70 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 u regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 75 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 u regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 80 %. En algunas modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 u regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 85 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 u regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 90 %. En otras modalidades, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 u regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 95 %. En una modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 u regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 98 %. En otra modalidad, un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a PD-1 u regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 99 %. En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente se unen específicamente a PD-1 y regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 25 % a 35 %, opcionalmente hasta alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la regulación por disminución de la expresión de PD-1 se evalúa mediante métodos descritos en la presente. En otra modalidad, la disminución de la expresión de PD-1 se evalúa mediante métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, citometría de flujo, transferencia Western, transferencia Northern o RT-PCR). En una modalidad específica, la disminución de la expresión de PD-1 se evalúa mediante citometría de flujo. En otra modalidad, la disminución de la expresión de PD-1 se evalúa mediante transferencia Western. En aun otra modalidad, la disminución de la expresión de PD-1 se evalúa mediante transferencia Northern. En aun otra modalidad, la regulación por disminución de la expresión de PD-1 se evalúa

mediante RT-PCR. En una modalidad específica, la expresión de PD-1 se regula por disminución con respecto a la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en ausencia del anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la expresión de PD-1 se regula por disminución con respecto a la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en presencia de un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6) regula por disminución la expresión de PD-1. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 40 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 30 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 20 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 10 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 5 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.75 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.5 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.05 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como

máximo alrededor de 0.01 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0.001 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 40 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 30 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 20 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 10 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 5 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.75 nM. En otras modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.5 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.05 nM. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.01 nM. En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente regula por disminución la expresión de PD-1 con una EC_{50} de como mínimo alrededor de 0.001 nM. En modalidades específicas, el EC_{50} se evalúa mediante los métodos descritos en la

presente. En otras modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante otros métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, citometría de flujo, transferencia Western, transferencia Northern o RT-PCR). En una modalidad específica, el EC_{50} se evalúa mediante citometría de flujo. En otra modalidad, el EC_{50} se evalúa mediante transferencia Western. En aun otra modalidad, el EC_{50} se evalúa mediante transferencia Northern. En aun otra modalidad, el EC_{50} se evalúa mediante RT-PCR.

En determinadas modalidades, la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en la superficie de linfocitos T ocurre tan temprano como 4 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 6 horas luego del contacto. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 8 horas luego del contacto. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 10 horas luego del contacto. En una modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 12 horas luego del contacto. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 14 horas luego del contacto. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 16 horas luego del contacto. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 18 horas luego del contacto. En una modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 20 horas luego del contacto. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 22 horas luego del contacto. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 24 horas luego del contacto. En algunas modalidades, el contacto es con el anticuerpo. En otras modalidades, el contacto es con un fragmento de unión al antígeno de este.

En algunas modalidades, la disminución de la expresión de PD-1 en la superficie de los linfocitos T ocurre antes que la inhibición de citosina. En una modalidad, la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en la superficie de linfocitos T ocurre tan temprano como 4 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre antes que la inhibición de citosina. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 6 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre antes que la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 8 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este las formulaciones farmacéuticas, y ocurre antes que la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 10 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este las formulaciones farmacéuticas, y ocurre antes que la inhibición de citosina. En una modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 12 horas luego

del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre antes que la inhibición de citosina. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 14 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre antes que la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 16 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este las formulaciones farmacéuticas, y ocurre antes que la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 18 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este las formulaciones farmacéuticas, y ocurre antes que la inhibición de citosina. En una modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 20 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre antes que la inhibición de citosina. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 22 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre antes que la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 24 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este las formulaciones farmacéuticas, y ocurre antes que la inhibición de citosina.

En otras modalidades, la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en la superficie de los linfocitos T ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina. En una modalidad, la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en la superficie de linfocitos T ocurre tan temprano como 4 horas luego del contacto con el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 6 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 8 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 10 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina. En una modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 12 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 14 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre al mismo tiempo que la

inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 16 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la disminución ocurre tan temprano como 18 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina. En una modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 20 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 22 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 24 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina.

En aun otras modalidades, la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en la superficie de linfocitos T ocurre luego de la inhibición de citosina. En una modalidad, la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en la superficie de linfocitos T ocurre tan temprano como 4 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre luego que la inhibición de citosina. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 6 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre luego que la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 8 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre luego que la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 10 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre luego que la inhibición de citosina. En una modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 12 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre luego que la inhibición de citosina. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 14 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre luego que la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 16 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre luego que la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 18 horas luego del

contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre luego que la inhibición de citosina. En una modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 20 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre luego que la inhibición de citosina. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 22 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre luego que la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 24 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este de las formulaciones farmacéuticas, y ocurre luego que la inhibición de citosina.

5.3.1.1 Anticuerpos policlonales

Los anticuerpos de las formulaciones farmacéuticas de la presente descripción pueden comprender anticuerpos policlonales. El experto en la técnica conoce los métodos para preparar anticuerpos policlonales. Los anticuerpos policlonales se pueden generar en un mamífero, por ejemplo, mediante una o más inyecciones de un agente inmunizante y, si se desea, un adyuvante. Normalmente, el adyuvante y/o agente inmunizante se inyectará en el mamífero mediante múltiples inyecciones subcutáneas o intraperitoneales. El agente inmunizante puede incluir un polipéptido PD-1 o una proteína de fusión de este. Puede ser útil conjugar el agente inmunizante con una proteína que se sabe que es inmunogénica en el mamífero a inmunizar o inmunizar el mamífero con la proteína y uno o más adyuvantes. Los ejemplos de dichas proteínas inmunogénicas incluyen, de modo no taxativo, hemocianina de lapa californiana, albúmina de suero, tiroglobulina bovina e inhibidor de la tripsina de soja. Los ejemplos de adyuvantes que se pueden utilizar incluyen Ribi, CpG, Poly 1C, el adyuvante completo de Freund y el adyuvante MPL-TDM (monofosforil lípido A, dicorinomicolato de trehalosa sintético). Un experto en la técnica puede seleccionar el protocolo de inmunización sin experimentación indebida. Luego pueden extraerse muestras de sangre del mamífero, y someter el suero a ensayos para determinar las titulaciones del anticuerpo PD-1. Si se desea, el mamífero puede estimularse hasta que las titulaciones del anticuerpo aumenten o se estabilicen. Adicionalmente o alternativamente, los linfocitos pueden obtenerse a partir de animales inmunizados para la fusión y preparación de anticuerpos monoclonales de hibridoma como se describen anteriormente.

5.3.1.2 Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos de las formulaciones farmacéuticas de la presente descripción pueden, de manera alternativa, ser anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales pueden realizarse utilizando el método de hibridoma descrito por primera vez por Kohler *et ál.*, 1975, Nature 256:495-97, o pueden realizarse mediante métodos de ADN recombinante (ver, por ejemplo, patente

estadounidense n.º 4,816,567).

En el método de hibridoma, un ratón u otro animal hospedador adecuado, tal como un hámster, es inmunizado tal como se describió anteriormente para obtener linfocitos que producen o son capaces de producir anticuerpos que se unirán específicamente a la proteína utilizada para la inmunización. De manera alternativa, los linfocitos pueden inmunizarse *in vitro*. Tras la inmunización, se aíslan los linfocitos y luego se fusionan con una línea celular de mieloma haciendo uso de un agente de fusión adecuado, tal como polietilenglicol, para formar una célula de hibridoma (Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice 59-103 (1986)).

Las células de hibridoma preparadas de esta manera se siembran y cultivan en un medio de cultivo adecuado que, en determinadas modalidades, contiene una o más sustancias que inhiben el crecimiento o supervivencia de las células de mieloma parental no fusionadas (también denominado compañero de fusión). Por ejemplo, si las células de mieloma parentales no tienen enzima hipoxantina guanina fosforibosiltransferasa (HGPRT o HPRT), el medio de cultivo selectivo para los hibridomas incluirá típicamente hipoxantina, aminopterina y timidina (medio HAT), que previenen el crecimiento de células deficientes de HGPRT.

Los ejemplos de células de mieloma compañeras de fusión son aquellas que se fusionan eficientemente, soportan una producción estable de alto nivel de anticuerpos por las células seleccionadas que producen anticuerpos y son sensibles a un medio selectivo que selecciona las células parentales no fusionadas. Los ejemplos de líneas celulares de mieloma son líneas de mieloma murino tal como SP-2 y derivados, por ejemplo, células X63-Ag8-653 disponibles de la Colección americana de cultivos tipo (Manassas, VA) y aquellos derivados de los tumores de ratón MOPC-21 y MPC-11 disponibles de Salk Institute Cell Distribution Center (San Diego, CA). Las líneas celulares de heteromieloma ratón-humano y mieloma humano se han descrito también para la producción de anticuerpos monoclonales humanos (Kozbor, 1984. Immunol. 133:3001-05; y Brodeur *et ál.*, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications 51-63 (1987)).

El medio de cultivo en el que crecen las células de hibridoma se somete a ensayo para producir anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno. La especificidad de unión de anticuerpos monoclonales producidos por células de hibridoma se determina por inmunoprecipitación o por un ensayo de unión *in vitro*, tal como RIA o ELISA. La afinidad de unión del anticuerpo monoclonal puede determinarse, por ejemplo, mediante análisis Scatchard descrito en Munson et ál., 1980, Anal.. Biochem. 107:220-39.

Una vez que se identifican las células de hibridoma que producen anticuerpos de especificidad, afinidad y/o actividad deseadas, los clones se pueden subclonar mediante procedimientos de limitación de dilución y se pueden cultivar mediante métodos estándar (Goding, *supra*). El medio de cultivo adecuado a estos efectos incluye, por ejemplo, medio DMEM o RPMI-1640. Además, las

células de hibridoma pueden crecer *in vivo* como tumores de ascitis en un animal, por ejemplo, mediante inyección i.p de las células en ratones.

Los anticuerpos monoclonales secretados por los subclones se separan adecuadamente del medio de cultivo, fluido de ascitis o suero mediante procedimientos convencionales de purificación del anticuerpo tales como, por ejemplo, cromatografía por afinidad (por ejemplo, con Sefarosa con proteína A o proteína G) o cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidroxilapatita, electroforesis en gel, diálisis, etc.

El ADN que codifica los anticuerpos monoclonales se aísla fácilmente y se secuencia mediante el uso de procedimientos convencionales (por ejemplo, mediante el uso de sondas oligonucleótidos que son capaces de unirse específicamente a genes que codifican las cadenas pesadas y ligeras de anticuerpos murinos). Las células de hibridoma pueden servir como una fuente de dicho ADN. Una vez aislado, el ADN se puede colocar en vectores de expresión, que luego se transfectan en células hospedadoras tales como células *E. coli*, células COS de simio, células de ovario de hámster chino (CHO) o células de mieloma que de otra forma no producen proteínas de anticuerpo, para obtener la síntesis de anticuerpos monoclonales en las células hospedadoras recombinantes. Los artículos de análisis sobre expresión recombinante en bacterias de ADN que codifican el anticuerpo incluyen Skerra et ál, 1993, Curr. Opinion in Immunol. 5:256-62 y Plückthun, 1992, Immunol. Revs. 130:151-88.

En algunas modalidades, un anticuerpo de las formulaciones farmacéuticas que se une a un epítopo de PD-1 comprende una secuencia de aminoácidos de un dominio VH y/o una secuencia de aminoácidos de un dominio VL codificada por una secuencia de nucleótidos que se hibrida en (1) el complemento de una secuencia de nucleótidos que codifica cualquiera del dominio VH y/o VL descrito en la presente bajo condiciones rigurosas (por ejemplo, hibridación al ADN unido al filtro en cloruro de sodio/citrato de sodio (SSC) 6X a alrededor de 45 ºC seguido de uno o más lavados en 0.2X SSC/SDS al 0.1 % a alrededor de 50-65 ºC), bajo condiciones altamente rigurosas (por ejemplo, hibridación en un ácido nucleico unido al filtro en SSC 6X a alrededor de 45 ºC seguido de uno o más lavados en 0.1X SSC/SDS al 0.2 % a alrededor de 68 ºC) o bajo otras condiciones de hibridación rigurosas que son conocidas por el experto en la técnica. Ver, por ejemplo, Current Protocols in Molecular Biology tomo I, 6.3.1-6.3.6 y 2.10.3 (Ausubel *et ál.* eds., 1989).

En algunas modalidades, un anticuerpo de las formulaciones farmacéuticas que se une a un epítopo de PD-1 comprende una secuencia de aminoácidos de una CDR de VH o una secuencia de aminoácidos de una CDR de VL codificada por una secuencia de nucleótidos que se hibrida en el complemento de una secuencia de nucleótidos que codifica cualquiera de las CDR de VH y/o CDR de VL representadas en las **Tablas 1-2** bajo condiciones rigurosas (por ejemplo, hibridación en el ADN unido al filtro en SSC 6X a alrededor de 45 ºC seguido de uno o más lavados en 0.2X SSC/SDS

al 0.1 % a alrededor de 50-65 ºC), bajo condiciones altamente rigurosas (por ejemplo, hibridación en un ácido nucleico unido al filtro en SSC 6X a alrededor de 45 ºC seguido de uno o más lavados en 0.1X SSC/SDS al 0.2 % a alrededor de 68 ºC) o bajo otras condiciones de hibridación rigurosas que son conocidas por el experto en la técnica (ver, por ejemplo, Ausubel *et ál.*, *supra*).

En una modalidad adicional, los anticuerpos monoclonales o fragmentos de anticuerpo de las formulaciones farmacéuticas se pueden aislar de genotecas de fagos de anticuerpo generadas mediante las técnicas descritas en, por ejemplo, Antibody Phage Display: Methods and Protocols (O'Brien y Aitken eds., 2002). En principio, los clones de anticuerpo sintético se seleccionan mediante el análisis de las genotecas de fagos que contienen los fagos que exhiben varios fragmentos de la región variable del anticuerpo (Fv) fusionados con la proteína de recubrimiento del fago. Dichas genotecas de fagos se analizan contra el antígeno deseado. El antígeno adsorbe los clones que expresan fragmentos de Fv capaces de unirse al antígeno deseado y, por lo tanto, se separan de los clones que no se unen en la genoteca. Luego, los clones de unión se eluyen del antígeno y pueden enriquecerse adicionalmente mediante ciclos adicionales de adsorción/elución del antígeno.

Los dominios variables pueden exhibirse de manera funcional en los fagos, ya sea como fragmentos Fv de cadena simple (scFv), en los que VH y VL se enlazan de forma covalente mediante un péptido corto y flexible o como fragmentos Fab, en los que cada uno se fusiona con un dominio constante e interactúa de forma no-covalente, tal como se describe en Winter *et ál.*, 1994, Ann. Rev. Immunol. 12:433-55.

Se clonan los repertorios de genes de VH y VL por separado mediante PCR y se recombinan aleatoriamente en genotecas de fagos que luego pueden explorarse en busca de clones de unión al antígeno tal como se describe en Winter *et ál.*, *supra.* Las genotecas de fuentes inmunizadas proporcionan al inmunógeno anticuerpos de afinidad alta sin que sea necesaria la construcción de hibridomas. De manera alternativa, el repertorio sin inmunización puede clonarse para proveer una única fuente de anticuerpos para una amplia gama de xenoantígenos y autoantígenos sin ningún tipo de inmunización tal como lo describe Griffiths *et ál.*, 1993, EMBO J 12:725-34. Finalmente, las bibliotecas sin inmunización también se pueden elaborar de forma sintética mediante la clonación de segmentos génicos V no reordenados de células madre, y mediante cebadores PCR que contienen secuencias aleatorias para codificar las regiones CDR3 altamente variables y para lograr reordenarlas *in vitro*, tal como lo describen, por ejemplo, Hoogenboom y Winter, 1992, *J. Mol.* Biol. 227:381-88.

El análisis de las genotecas puede llevarse a cabo mediante varias técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, puede utilizarse PD-1 (por ejemplo, un polipéptido, fragmento de o epítopo de PD-1) para recubrir los pocillos de las placas de adsorción expresadas en células hospedadoras fijas a las

placas de absorción o utilizadas para la clasificación celular, conjugadas con biotina para la captura con microesferas cubiertas de estreptavidina o en cualquier otro método para el cribado de las genotecas de expresión. Puede promoverse la selección de anticuerpos con cinéticas de disociación lenta (por ejemplo, buenas afinidades de unión) mediante el uso de lavados largos y expresión de fagos monovalente como se describe en Bass *et ál.*, 1990, Proteins 8:309-14 y WO 92/09690, y mediante el uso de una densidad de recubrimiento bajo de antígeno como se describe en Marks *et ál.*, 1992, Biotechnol. 10:779-83.

Los anticuerpos anti-PD-1 de las formulaciones farmacéuticas pueden obtenerse mediante la designación de un procedimiento de análisis del antígeno adecuado para seleccionar el clon de fago de interés seguido de la construcción de un clon de anticuerpo anti-PD-1 de longitud total mediante el uso de secuencias de VH y/o VL (por ejemplo, secuencias de Fv) o diversas secuencias de CDR de secuencias de VH y VL, del clon de fago de interés y las secuencias de la región constante adecuadas (por ejemplo Fc) descritas en Kabat *et ál.*, *supra*.

En otra modalidad, un anticuerpo anti-PD-1 de las formulaciones farmacéuticas se genera mediante métodos como se describe en Bowers *et ál.*, 2011, Proc Natl Acad Sci EUA. 108:20455-60, por ejemplo, la plataforma SHM-XHL™ (AnaptysBio, San Diego, CA). Brevemente, en este enfoque, se construye una biblioteca completa de IgG en una línea celular de mamífero (por ejemplo, HEK293) como una biblioteca de inicio. Las células de mamífero que expresan inmunoglobulina que se une a un péptido o epítopo objetivo se seleccionan (por ejemplo, mediante clasificación FACS), luego la hipermutación somática activada por deaminasa de citidina inducida por activación (AID, por sus siglas en inglés) se reproduce in vitro para expandir la diversidad del grupo inicialmente seleccionado de anticuerpos. Luego de varias etapas de maduración por afinidad mediante el acoplamiento de la expresión en la superficie celular de mamífero con hipermutación somática in vitro, se generan anticuerpos anti-PD-1 de alta especificidad. Se describen métodos adicionales para generar genotecas de anticuerpos y/o maduración por afinidad de los anticuerpos, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.º 8,685,897 y 8,603,930, y las publicaciones estadounidenses n.º 2014/0170705, 2014/0094392, 2012/0028301, 2011/0183855 y 2009/0075378, cada una de las cuales se incorpora en la presente mediante referencia.

5.3.1.3 Fragmentos de anticuerpos

La presente descripción proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos y fragmentos de anticuerpo que se unen a PD-1. En determinadas circunstancias existen ventajas en el uso de fragmentos de anticuerpo en lugar de anticuerpos enteros. El menor tamaño de los fragmentos hace posible una depuración rápida y puede llevar a un mejor acceso a células, tejidos u órganos. Para ver una reseña sobre determinados fragmentos de anticuerpos, véase Hudson et ál., 2003, Nature Med. 9:129-34.

Se han desarrollado varias técnicas para la producción de fragmentos de anticuerpo. Tradicionalmente, dichos fragmentos se derivaron mediante digestión proteolítica de anticuerpos intactos (vea, por ejemplo, Morimoto et ál., 1992, J. Biochem. Biophys. Methods 24:107-17; y Brennan *et ál.*, 1985, Science 229:81-83). Sin embargo, ahora pueden producirse estos fragmentos directamente mediante células hospedadoras recombinantes. Los fragmentos de anticuerpo Fab, Fv y scFv se pueden expresar y secretar a partir de células de E. coli o levadura, lo que hace posible la producción de grandes cantidades de estos fragmentos. Los fragmentos de anticuerpo se pueden aislar de las genotecas de fagos de anticuerpo descritas anteriormente. De manera alternativa, los fragmentos Fab'-SH pueden recuperarse directamente de *E. coli* y acoplarse químicamente para formar fragmentos $F(ab')_2$ (Carter *et ál.*, 1992, Bio/Technology 10:163-67). De acuerdo con otro abordaje, los fragmentos $F(ab')_2$ pueden aislarse directamente del cultivo de células hospedadoras recombinantes. Se describen fragmentos Fab y $F(ab')_2$ con un aumento de la semivida *in vivo* que comprenden residuos de epítopo de unión a receptor de salvamento en, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5,869,046. Otras técnicas para la producción de fragmentos de anticuerpo serán evidentes para el experto en la técnica. En determinadas modalidades, un anticuerpo es un fragmento Fv de cadena simple (scFv) (ver, por ejemplo, WO 93/16185; patentes estadounidenses n.º 5,571,894 y 5,587,458). Tanto Fv como scFv tienen sitios de combinación intactos carentes de regiones constantes, por lo que pueden ser adecuadas para la unión no específica reducida durante uso *in vivo*. Las proteínas de fusión de scFv pueden construirse para producir la fusión de una proteína efectora, ya sea en el extremo amino o carboxi de un scFv (Ver, por ejemplo, Borrebaeck ed., *supra*). El fragmento de anticuerpo también puede ser un “anticuerpo lineal”, por ejemplo, como se describe en las referencias citadas anteriormente. Dichos anticuerpos lineales pueden ser monoespecíficos o multiespecíficos, tales como biespecíficos.

Las estructuras más pequeñas derivadas de anticuerpos son los dominios variables (dominios V) individuales también denominados anticuerpos de dominio variable único (sdAb). Determinados tipos de organismos, los camélidos y peces cartilaginosos, poseen dominios similares a V simples de alta afinidad colocados sobre una estructura de dominio equivalente de Fc como parte de su sistema inmunitario. (Woolven *et ál.*, 1999, Immunogenetics 50: 98-101; y Streltsov *et ál.*, 2004, Proc Natl Acad Sci EUA. 101:12444-49). Los dominios similares a V (denominados VhH en camélidos y V-NAR en tiburones) típicamente muestran bucles largos en la superficie, que permiten la penetración en las cavidades de los antígenos objetivo. También estabilizan los dominios VH aislados mediante el enmascaramiento de los parches de superficie hidrofóbicos.

Estos dominios VhH y V-NAR fueron utilizados para diseñar sdAb. Las variantes de dominio V humano fueron diseñadas mediante el uso de la selección de genotecas de fagos y otros enfoques que dieron como resultado dominios derivados de VL y VH de unión elevada y estable.

Los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente incluyen, de forma no taxativa, las moléculas de inmunoglobulina y partes activas desde el punto de vista inmunológico de moléculas de inmunoglobulina, por ejemplo, moléculas que contienen un sitio de unión al antígeno que se une a un epítopo de PD-1. Las moléculas de inmunoglobulina proporcionadas en la presente pueden ser de cualquier clase (por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD y IgA) o cualquier subclase (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 y IgA2) de moléculas de inmunoglobulina.

Las variantes y los derivados de anticuerpos de formulaciones farmacéuticas incluyen fragmentos funcionales de anticuerpos que retienen la capacidad de unión a un epítopo de PD-1. Los ejemplos de fragmentos funcionales incluyen fragmentos Fab (por ejemplo, un fragmento de anticuerpo que contiene el dominio de unión al antígeno y comprende una cadena ligera y parte de una cadena pesada puenteada por un enlace de disulfuro); Fab' (por ejemplo, un fragmento de anticuerpo que contiene un dominio de unión al antígeno simple que comprende un Fab y una parte adicional de la cadena pesada a través de la región bisagra); $F(ab')_2$ (por ejemplo, dos moléculas de Fab' unidas por los enlaces de disulfuro entre cadenas en las regiones de bisagra de las cadenas pesadas; las moléculas de Fab' pueden dirigirse hacia el mismo epítopo o diferentes); un Fab biespecífico (por ejemplo, una molécula de Fab que tiene dos dominios de unión al antígeno, cada uno de los cuales puede dirigirse a un epítopo diferente); una cadena simple que comprende una región variable, también conocida como scFv (por ejemplo, la región determinante de unión al antígeno variable de una cadena ligera y pesada simple de un anticuerpo unidas entre sí por una cadena de 10-25 aminoácidos); un Fv de unión de disulfuro o dsFv (por ejemplo, la región determinante de unión al antígeno variable de una cadena ligera y pesada simple de un anticuerpo unidas entre sí mediante un enlace de disulfuro); una VH camelizada (por ejemplo, la región determinante de unión al antígeno variable de una cadena pesada simple de un anticuerpo en la que algunos aminoácidos de la interfaz de VH son aquellos encontrados en la cadena pesada de anticuerpos de camello naturales); un scFv biespecífico (por ejemplo, una molécula de scFv o una dsFv que tiene dos dominios de unión al antígeno, cada uno de las cuales pueden dirigirse a un epítopo diferente); un diacuerpo (por ejemplo, scFv dimerizado formado cuando el dominio de VH de un primer scFv se ensambla con el dominio VL de un segundo scFv y el dominio VL del primer scFv se ensambla con el dominio VH del segundo scFv; las dos regiones de unión al antígeno del diacuerpo pueden dirigirse hacia el mismo epítopo o epítopos diferentes); y un triacuerpo (por ejemplo, un scFv trimerizado, formado de forma similar a un diacuerpo, pero en el que se crean tres dominios de unión al antígeno en un complejo único; los tres dominios de unión al antígeno pueden dirigirse hacia los mismos o diferentes epítopos.

5.3.1.4 Anticuerpos humanizados

En algunas modalidades, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente pueden ser anticuerpos humanizados que se unen a PD-1, que incluyen PD-1 humana y/o

de cynomolgus. Por ejemplo, los anticuerpos humanizados de las formulaciones farmacéuticas de la presente descripción pueden comprender una o más CDR como se muestra en las **Tablas 1-2**. En la técnica se conocen varios métodos para humanizar anticuerpos no humanos. Por ejemplo, en un anticuerpo humanizado se pueden introducir uno o más residuos aminoácidos de una fuente no humana. Con frecuencia se hace referencia a estos residuos de aminoácidos no humanos como residuos “importados”, que típicamente se toman de un dominio variable “importado”. La humanización puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante el método de Jones *et ál.*, 1986, Nature 321:522-25; Riechmann *et ál.*, 1988, Nature 332:323-27; y Verhoeyen *et ál.*, 1988, Science 239:1534-36), mediante la sustitución de las secuencias de la región hipervariable para las secuencias correspondientes de un anticuerpo humano.

En algunos casos, los anticuerpos humanizados de las formulaciones farmacéuticas se construyen mediante el injerto de CDR, en el que las secuencias de aminoácidos de las seis CDR del anticuerpo no humano original (por ejemplo, roedor) se injertan en un marco de anticuerpo humano. Por ejemplo, Padlan et ál determinaron que solamente alrededor de un tercio de los residuos en la CDR entran en contacto realmente con el antígeno y los denominaron "residuos determinantes de la especificidad" o SDR (Padlan et ál., 1995, FASEB J. 9:133-39). En la técnica de injerto de SDR, solamente los residuos de SDR se injertan en el marco del anticuerpo humano (ver, por ejemplo, Kashmiri *et ál.*, 2005, Methods 36:25-34).

La elección de dominios variables humanos, tanto ligeros como pesados, a utilizar para producir los anticuerpos humanizados puede ser importante para reducir la antigenicidad. Por ejemplo, de acuerdo con el llamado método "de mejor ajuste", la secuencia del dominio variable de un anticuerpo no humano (por ejemplo, roedor) se analiza comparándola con la genoteca completa de secuencias humanas de dominio variable conocidas. La secuencia humana que esté más próxima a la del roedor puede ser seleccionada como el marco (FR) humano para el anticuerpo humanizado (Sims *et ál.*, 1993, J. Immunol. 151:2296-308; y Chothia *et ál.*, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17). Otro método usa un marco particular derivado de la secuencia de consenso de todos los anticuerpos humanos de un subgrupo particular de cadenas ligeras o pesadas. Puede usarse el mismo marco para varios anticuerpos humanizados diferentes (Carter et ál., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 89:4285-89; y Presta *et ál.*, 1993, J. Immunol. 151:2623-32). En algunos casos, el marco se deriva de las secuencias de consenso de la mayoría de subclases humanas abundantes, el subgrupo I de V_L6 (V_L6I) y el subgrupo III de V_H (V_HIII). En otro método, se utilizan genes de línea germinal como la fuente de regiones de marco.

En un paradigma alternativo en función de la comparación de CDR, denominada superhumanización, la homología de FR es irrelevante. El método consiste en la comparación de la secuencia no humana con el repertorio de genes de líneas germinales humanas funcional. Estos

genes que codifican las mismas estructuras canónicas o que se relacionan estrechamente con las secuencias murinas se seleccionan posteriormente. Luego, dentro de los genes que comparten estructuras canónicas con el anticuerpo no humano, se eligen aquellos con la homología más alta dentro de la CDR como donantes FR. Finalmente, las CDR no humanas se injertan en estas FR (ver, por ejemplo, Tan *et ál.*, 2002, J. Immunol. 169:1119-25).

Además, es generalmente deseable que los anticuerpos de formulaciones farmacéuticas se humanicen de forma que conserven su afinidad por el antígeno y otras propiedades biológicas favorables. Para lograr este objetivo, de acuerdo con un método, los anticuerpos humanizados se preparan mediante un proceso de análisis de las secuencias originales y varios productos humanizados conceptuales mediante el uso de modelos tridimensionales de las secuencias originales y humanizadas. Los modelos de inmunoglobulina tridimensionales están disponibles comúnmente y son conocidos para los expertos en la técnica. Existen programas informáticos que ilustran y muestran estructuras de conformación tridimensional probables de secuencias de inmunoglobulina candidata seleccionadas. Estos incluyen, por ejemplo, WAM (Whitelegg y Rees, 2000, Protein Eng. 13:819-24), Modeller (Sali y Blundell, 1993, J. Mol. Biol. 234:779-815), y Swiss PDB Viewer (Guex y Peitsch, 1997, Electrophoresis 18:2714-23). La inspección de estas visualizaciones permite el análisis del posible rol de los residuos en el funcionamiento de la secuencia de inmunoglobulina candidata, por ejemplo, el análisis de residuos que influyen en la capacidad de la inmunoglobulina candidata de unirse a su antígeno. De esta forma, los residuos de FR se pueden seleccionar y combinar a partir de las secuencias receptoras e importadas, de forma tal que se logre la característica del anticuerpo deseada, tal como una mejor afinidad por el o los antígenos objetivo. En general, los residuos de región hipervariable se encuentran directa y más sustancialmente implicados en la influencia en la unión de antígeno.

Otro método para la humanización del anticuerpo se basa en una medida de qué tan humanos son los anticuerpos denominada Contenido de la secuencia humana (HSC, por sus siglas en inglés). Este método compara la secuencia de ratón con el repertorio de genes de línea germinal humana y las diferencias se clasifican como HSC. Luego, la secuencia objetivo se humaniza al maximizar su HSC en lugar de usar una medida de identidad global para generar múltiples variantes humanizadas diversas (Lazar et ál., 2007, Mol. Immunol. 44:1986-98).

Además de los métodos descritos anteriormente, pueden usarse métodos empíricos para generar y seleccionar anticuerpos humanizados. Estos métodos incluyen aquellos que se basan en la generación de genotecas grandes de variantes humanizadas y la selección de los mejores clones mediante el uso de tecnologías de enriquecimiento o técnicas de selección de alto rendimiento. Las variantes de anticuerpos pueden aislarse de las genotecas de expresión de fagos, ribosomas y levaduras, así como también mediante la selección de colonias bacterianas (ver, por ejemplo,

Hoogenboom, 2005, Nat. Biotechnol. 23:1105-16; Dufner *et ál.*, 2006, Trends Biotechnol. 24:523-29; Feldhaus *et ál.*, 2003, Nat. Biotechnol. 21:163-70; y Schlapschy *et ál.*, 2004, Protein Eng. Des. Sel. 17:847-60).

En un enfoque de genoteca de FR, se introduce una colección de variantes de residuos en posiciones específicas en el FR seguido de la selección de la genoteca para seleccionar la FR que mejor tolera la CDR injertada. Los residuos a ser sustituidos pueden incluir algunos o todos los residuos "Vernier" identificados como que contribuyen potencialmente a la estructura de la CDR (ver, por ejemplo, Foote y Winter, 1992, J. Mol. Biol. 224:487-99), o del conjunto más limitado de residuos objetivo identificados por Baca *et ál.* (1997, J. Biol. Chem. 272:10678-84).

En la trasposición de FR, se combina la totalidad de FR con las CDR no humanas en lugar de crear genotecas combinatorias de variantes de residuos seleccionadas (ver, por ejemplo, Dall'Acqua *et ál.*, 2005, Methods 36:43-60). Las bibliotecas pueden seleccionarse para determinar la unión en un proceso de dos etapas, primero humanizando la VL, seguido de la VH. Alternativamente, puede usarse un proceso de trasposición de FR de una etapa. Dicho proceso demostró ser más eficaz que la selección de dos etapas, ya que los anticuerpos resultantes mostraron propiedades bioquímicas y fisicoquímicas mejoradas que incluyen una mejor expresión, un aumento en la afinidad y estabilidad térmica (ver, por ejemplo, Damschroder *et ál*., 2007, Mol. Immunol. 44:3049-60).

El método de "diseño con características humanas" se basa en la identificación experimental de determinantes de especificidad mínimos esenciales (MSD) y se basa en la sustitución secuencial de fragmentos no humanos en genotecas de FR humanas y evaluación de la unión. Si comienza con regiones de la CDR3 de cadenas de VH y VL no humanas y sustituye progresivamente otras regiones del anticuerpo no humano en las FR humanas, que incluyen CDR1 y CDR2 de tanto VH y VL. Esta metodología tiene como resultado típicamente en la retención del epítopo y la identificación de anticuerpos de múltiples subclases con CDR de segmento V humanas distintas. El diseño con características humanas permite el aislamiento de anticuerpos que son 91-96 % homólogos a los anticuerpos del gen de la línea germinal humana (ver, por ejemplo, Alfenito, Cambridge Healthtech Institute's Third Annual PEGS, The Protein Engineering Summit, 2007).

El método de "modificación genética humana" implica alterar un anticuerpo o fragmento de anticuerpo no humano, tal como un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de ratón o quimérico, mediante la realización de cambios específicos a la secuencia de aminoácidos del anticuerpo de forma tal que se produce un anticuerpo modificado con inmunogenicidad reducida en un ser humano que retiene, sin embargo, las propiedades de unión deseables de los anticuerpos no humanos originales. Generalmente, la técnica implica clasificar los residuos de aminoácidos de un anticuerpo no humano (por ejemplo, de ratón) como residuos "de bajo riesgo", "riesgo moderado" o "de alto riesgo". La clasificación se lleva a cabo mediante el uso de un cálculo de riesgo/recompensa global

que evalúa los beneficios predichos de realizar la sustitución particular (por ejemplo, para la inmunogenicidad en seres humanos) contra el riesgo de que la sustitución afecte el plegado del anticuerpo resultante. El residuo de aminoácido humano particular a ser sustituido a una posición dada (por ejemplo riesgo bajo o moderado) de una secuencia de anticuerpos no humana (por ejemplo, de ratón) puede seleccionarse mediante la alineación de una secuencia de aminoácidos a partir de regiones variables del anticuerpo no humano con la región correspondiente de una secuencia de anticuerpo humano específica y de consenso. Los residuos de aminoácidos en posiciones de riesgo bajo o moderado en la secuencia no humana pueden ser sustituidos por los residuos correspondientes en la secuencia de anticuerpos humana de acuerdo con la alineación. Las técnicas para realizar proteínas modificadas humanas se describen en mayor detalle en Studnicka *et ál.*, 1994, Protein Engineering 7:805-14; patentes estadounidenses n.º 5,766,886; 5,770,196; 5,821,123; y 5,869,619; y publicación PCT WO 93/11794.

5.3.1.5 Anticuerpos humanos

Los anticuerpos anti-PD-1 humanos de las formulaciones farmacéuticas pueden construirse al combinar la o las secuencias de dominio variable del clon Fv seleccionadas de genotecas de expresión de fagos derivados de humanos con una o más secuencias de dominio constante humano conocidas. De manera alternativa, los anticuerpos monoclonales anti-PD-1 humanos de las formulaciones farmacéuticas de la presente descripción pueden elaborarse mediante el método de hibridoma. Se han descrito las líneas celulares de mieloma humano y de heteromieloma humano/ratón para la producción de anticuerpos monoclonales humanos, por ejemplo, en Kozbor, 1984, J. Immunol. 133:3001-05; Brodeur *et ál.*, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications 51-63 (1987); y Boerner *et ál.*, 1991, J. Immunol. 147:86-95.

También es posible producir animales transgénicos (por ejemplo, ratones) que sean capaces, tras la inmunización, de producir un repertorio completo de anticuerpos humanos en ausencia de producción de inmunoglobulina endógena. Los ratones transgénicos que expresan repertorios de anticuerpos humanos se utilizaron para generar anticuerpos monoclonales de secuencia humana con amplia afinidad contra una variedad de objetivos de fármacos potenciales (ver, por ejemplo, Jakobovits, A., 1995, Curr. Opin. Biotechnol. 6(5):561-66; Brüggemann y Taussing, 1997, Curr. Opin. Biotechnol. 8(4):455-58; patentes estadounidenses n.º 6,075,181 y 6,150,584; y Lonberg *et ál.*, 2005, Nature Biotechnol. 23:1117-25).

Alternativamente, el anticuerpo humano puede prepararse mediante la inmortalización de linfocitos B humanos que producen un anticuerpo dirigido contra un antígeno objetivo (por ejemplo, dichos linfocitos B pueden recuperarse de un individuo o pueden inmunizarse in vitro) (ver, por ejemplo, Cole *et ál.*, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy (1985); Boerner *et ál.*, 1991, J. Immunol. 147(1):86-95; y patente estadounidense n.º 5,750,373).

La transposición génica también se puede utilizar para derivar anticuerpos humanos de anticuerpos no humanos, por ejemplo, roedores, en los que el anticuerpo humano tiene especificidades y afinidades similares respecto al anticuerpo no humano de partida. De acuerdo con este método, que también se denomina "impresión de epítopo" o "selección guiada", se remplaza ya sea la región variable de cadena pesada o ligera de un fragmento de anticuerpo no humano obtenido mediante técnicas de expresión de fagos tal como se describe en la presente con un repertorio de genes de dominio V humano, creando una población de quimeras scFv o Fab de cadena no humana/cadena humana. La selección con antígenos tiene como resultado el aislamiento de scFv o Fab quimérico de cadena no humana/cadena humana en el que la cadena humana restaura el sitio de unión al antígeno destruido al eliminar la cadena no humana correspondiente en el clon de expresión de fagos principal, por ejemplo, el epítopo guía (imprime) la elección del compañero de cadena humana. Cuando el proceso se repite para reemplazar la cadena no humana restante, se obtiene un anticuerpo humano (ver, por ejemplo, PCT WO 93/06213; y Osbourn *et ál*., 2005, Methods 36:61-68). A diferencia de la humanización tradicional de los anticuerpos no humanos mediante injerto de CDR, esta técnica proporciona anticuerpos completamente humanos, que no tienen residuos de CDR o FR de origen no humano. Los ejemplos de selección guiada para humanizar anticuerpos de ratón hacia antígenos de superficie celular incluyen la proteína de unión a folato-presente en células de cáncer de ovario (ver, por ejemplo, Figini *et ál.*, 1998, Cancer Res. 58:991-96) y CD147, que se expresa ampliamente en el carcinoma hepatocelular (ver, por ejemplo, Bao *et ál.*, 2005, Cancer Biol. Ther. 4:1374-80).

Una desventaja potencial del enfoque de selección guiada es que la transposición de una cadena de anticuerpos mientras que se mantiene la otra constante tiene como resultado la deriva del epítopo. Con el fin de mantener el epítopo reconocido por el anticuerpo no humano, puede aplicarse la retención de CDR (ver, por ejemplo, Klimka *et ál.*, 2000, Br. J. Cancer. 83:252-60; y Beiboer *et ál.*, 2000, J. Mol. Biol. 296:833-49). En este método, la CDR3 de VH no humana se ve retenida comúnmente, ya que esta CDR puede ser el centro del sitio de unión al antígeno y puede ser la región más importante del anticuerpo para el reconocimiento del antígeno. En algunos casos, sin embargo, pueden retenerse la CDR3 de VH y la CDR3 de VL, así como también la CDR2 de VH, la CDR2 de VL y la CDR1 de VL del anticuerpo no humano.

5.3.1.6 Anticuerpos biespecíficos

También se proporcionan en la presente formulaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos biespecíficos que son anticuerpos monoclonales que tienen especificidades de unión para al menos dos antígenos diferentes. En determinadas modalidades, los anticuerpos biespecíficos son anticuerpos humanos o humanizados. En determinadas modalidades, una de las especificidades de unión es para PD-1 y la otra es para cualquier otro antígeno. En algunas modalidades, una de las

especificidades de unión es para PD-1 y la otra es para otro antígeno de superficie expresado en células que expresan PD-1. En determinadas modalidades, los anticuerpos biespecíficos pueden unirse a dos epítopos de PD-1 diferentes. Los anticuerpos biespecíficos se pueden preparar como anticuerpos de longitud completa o fragmentos de anticuerpo (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos de $F(ab')_2$).

Los métodos para realizar anticuerpos biespecíficos se conocen en la técnica, tal como, mediante la co-expresión de dos pares de cadenas pesadas-cadenas ligeras de inmunoglobulina, donde las dos cadenas pesadas tienen especificidades diferentes (ver, por ejemplo, Milstein and Cuello, 1983, Nature 305:537-40). Para más detalles sobre la generación de anticuerpos biespecíficos véase, por ejemplo, Bispecific Antibodies (Kontermann ed., 2011).

5.3.1.7 Anticuerpos multivalentes

Un anticuerpo multivalente puede ser internalizado (y/o catabolizado) más rápidamente que un anticuerpo bivalente por una célula que expresa un antígeno al cual se une el anticuerpo. Los anticuerpos de las formulaciones farmacéuticas de la presente descripción pueden ser anticuerpos multivalentes (que son distintos a la clase IgM) con tres o más sitios de unión al antígeno (por ejemplo, anticuerpos tetravalentes), que pueden producirse fácilmente por expresión recombinante de ácido nucleico que codifica las cadenas de polipéptidos del anticuerpo. El anticuerpo multivalente puede comprender un dominio de dimerización y tres o más sitios de unión al antígeno. En determinadas modalidades, el dominio de dimerización comprende (o consiste en) una región Fc o una región bisagra. En dicho caso, el anticuerpo comprenderá una región Fc y tres o más sitios de unión al antígeno hacia el extremo amino respecto a la región Fc. En determinadas modalidades, un anticuerpo multivalente comprende (o consiste en) tres a alrededor de ocho sitios de unión al antígeno. En una modalidad tal, un anticuerpo multivalente comprende (o consiste en) cuatro sitios de unión al antígeno. El anticuerpo multivalente comprende al menos una cadena de polipéptidos (por ejemplo, dos cadenas de polipéptidos), donde la o las cadenas de polipéptidos comprenden dos o más dominios variables. Por ejemplo, la o las cadenas de polipéptidos pueden comprender VD1-$(X1)_n$-VD2-$(X2)_n$-Fc, donde VD1 es un primer dominio variable, VD2 es un segundo dominio variable, Fc es una cadena de polipéptidos de una región Fc, X1 y X2 representan un aminoácido o polipéptido y n es 0 o 1. Por ejemplo, la o las cadenas de polipéptidos pueden comprender: una cadena de región VH-CH1-enlazador flexible-VH-CH1-Fc; o una cadena de región VH-CH1-VH-CH1-Fc. El anticuerpo multivalente en la presente puede comprender además al menos dos (por ejemplo, cuatro) polipéptidos de dominio variable de cadena ligera. El anticuerpo multivalente en la presente puede, por ejemplo, comprender de alrededor de dos a alrededor de ocho polipéptidos de dominio variable de cadena ligera. Los polipéptidos de dominio variable de cadena ligera contemplados en la presente comprenden un dominio variable de cadena ligera y, opcionalmente, también

comprenden un dominio CL.

5.3.1.8 Modificación genética de Fc

Puede ser deseable modificar un anticuerpo anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente mediante modificación genética de Fc. En determinadas modalidades, la modificación de la región Fc del anticuerpo tiene como resultado la disminución o eliminación de una función efectora del anticuerpo. En determinadas modalidades, la función efectora es ADCC, ADCP y/o CDC. En algunas modalidades, la función efectora es ADCC. En otras modalidades, la función efectora es ADCP. En otras modalidades, la función efectora es CDC. En una modalidad, la función efectora es ADCC y ADCP. En una modalidad, la función efectora es ADCC y CDC. En una modalidad, la función efectora es ADCP y CDC. En una modalidad, la función efectora es ADCC, ADCP y CDC. Esto puede lograrse mediante la introducción de una o más sustituciones de aminoácidos en una región Fc del anticuerpo. Por ejemplo, las sustituciones en la IgG1 humana mediante el uso de residuos de IgG2 en las posiciones 233-236 y los residuos de IgG4 en las posiciones 327, 330 y 331 demostraron reducir ampliamente ADCC y CDC (ver, por ejemplo, Armour *et ál.*, 1999, Eur. J. Immunol. 29(8):2613-24; y Shields *et ál.*, 2001, J. Biol. Chem. 276(9): 6591-604). Otras variantes de Fc se proporcionan en otra parte de la presente.

Para aumentar la semivida en suero del anticuerpo de las formulaciones farmacéuticas, se puede incorporar un epítopo de salvamento de unión al receptor en el anticuerpo (especialmente un fragmento de anticuerpo), por ejemplo, como se describe en la patente estadounidense n.º 5,739,277. La expresión “epítopo de unión al receptor de salvamento” se refiere a un epítopo de la región Fc de una molécula de IgG (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4) que es responsable por el aumento de la semivida en suero in vivo de la molécula de IgG.

5.3.1.9 Agentes de unión alternativos

La presente descripción comprende formulaciones farmacéuticas que comprenden agentes de unión distintos a la inmunoglobulina que se unen específicamente al mismo epítopo que un anticuerpo anti-PD-1 descrito en la presente. En algunas modalidades, un agente de unión distinto a la inmunoglobulina se identifica como un agente que desplaza o es desplazado por un anticuerpo anti-PD-1 de la presente descripción en un ensayo de unión competitiva Estos agentes de unión alternativos pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los andamiajes de proteína modificados genéticamente conocidos en la técnica. Dichos andamiajes pueden comprender una o más CDR como se muestra en las **Tablas 1-2**. Estos andamiajes incluyen, por ejemplo, anticalinas, que se basan en el andamiaje de lipocalina, una estructura de proteína caracterizada por un barril beta rígido que soporta cuatro bucles hipervariables que forman el sitio de unión al ligando. Las especificidades de unión novedosas pueden ser modificadas genéticamente mediante mutagénesis aleatoria dirigida en las regiones de bucle, junto con una evaluación funcional y selección guiada

(Skerra, 2008, FEBS J. 275:2677-83). Otros andamios adecuados pueden incluir, por ejemplo, adnectinas o monocuerpos, con base en el décimo dominio extracelular de la fibronectina humana III (ver, por ejemplo, Koide y Koide, 2007, Methods Mol. Biol. 352: 95-109); aficuerpos, en función del dominio Z de la proteína estafilocócica A (ver, por ejemplo, Nygren et ál., 2008, FEBS J. 275:2668-76); DARPins, basadas en proteínas de repetición de anquirina (ver, por ejemplo, Stumpp *et ál.*, 2008, Drug. Discov. Today 13:695-701); fynomers, basados en el dominio SH3 de la proteína cinasa humana Fyn (ver, por ejemplo, Grabulovski *et ál.*, 2007, J. Biol. Chem. 282:3196-204); afitinas, con base en Sac7d de Sulfolobus acidolarius (ver, por ejemplo, Krehenbrink *et al.*, 2008, J. Mol. Biol. 383:1058-68); afilinas, basadas en y-B-critalina (ver, por ejemplo, Ebersbach *et ál.*, 2007, J. Mol. Biol. 372:172-85); avímeros, basados en el dominio A de las proteínas de receptor de membranas (ver, por ejemplo, Silverman et ál., 2005, Biotechnol. 23:1556-61); péptidos de knottin ricos en cisteína (ver, por ejemplo, Kolmar, 2008, FEBS J. 275:2684-90); e inhibidores tipo Kunitz modificados genéticamente (ver, por ejemplo, Nixon y Wood, 2006, Curr. Opin. Drug. Discov. Dev. 9:261-68). Por una reseña, ver, por ejemplo, Gebauer y Skerra (2009) Curr. Opin. Chem. Biol. 13:245-55.

5.3.2 Variantes de anticuerpos

En algunas modalidades, se contemplan las modificaciones de secuencia de aminoácidos de los anticuerpos que se unen a PD-1 o que se describen en la presente. Por ejemplo, puede ser deseable mejorar la afinidad de unión y/u otras propiedades biológicas del anticuerpo, que incluyen, de forma no taxativa, la especificidad, termoestabilidad, nivel de expresión, funciones efectoras, glicosilación, inmunogenicidad reducida o solubilidad. Por lo tanto, además de los anticuerpos anti-PD-1 de una formulación farmacéutica proporcionados, en la presente, se contempla que pueden prepararse variantes de anticuerpos anti-PD-1. Por ejemplo, pueden prepararse variantes de anticuerpo anti-PD-1 mediante la introducción de cambios de nucleótidos apropiados en el ADN codificante y/o mediante síntesis del anticuerpo o polipéptido deseado. Los expertos en la técnica que aprecian que los cambios en aminoácidos pueden alterar los procesos postraduccionales del anticuerpo anti-PD-1, tales como cambiar la cantidad o posición de los sitios de glicosilación o alterar las características de sujeción de la membrana.

En algunas modalidades, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente se modifican químicamente, por ejemplo, mediante el enlace covalente de cualquier tipo de molécula al anticuerpo. Los derivados de anticuerpos pueden incluir anticuerpos que fueron químicamente modificados, por ejemplo, mediante el aumento o disminución de la glicosilación, acetilación, pegilación, fosforilación, amidación, derivación mediante grupos protectores/bloqueadores conocidos, escisión química, escisión proteolítica, enlace a un ligando celular u otra proteína, etc. Adicionalmente, el anticuerpo puede contener uno o más aminoácidos

no clásicos.

Las variaciones pueden ser una sustitución, eliminación o inserción de uno o más codones que codifican el anticuerpo o polipéptido que tiene como resultado un cambio en la secuencia de aminoácidos en comparación con el anticuerpo o polipéptido de secuencia nativa. Las sustituciones de aminoácidos pueden ser el resultado de remplazar un aminoácido con otro aminoácido con propiedades estructurales y/o químicas similares, tal como el remplazo de una leucina con una serina, por ejemplo, remplazos de aminoácidos conservadores. Las inserciones o eliminaciones pueden encontrarse opcionalmente en el intervalo de alrededor de 1 a 5 aminoácidos. En determinadas modalidades, la sustitución, eliminación o inserción incluye menos de 25 sustituciones de aminoácido, menos de 20 sustituciones de aminoácido, menos de 15 sustituciones de aminoácido, menos de 10 sustituciones de aminoácido, menos de 5 sustituciones de aminoácido, menos de 4 sustituciones de aminoácido, menos de 3 sustituciones de aminoácido o menos de 2 sustituciones de aminoácido con respecto a la molécula original. En una modalidad específica, la sustitución es una sustitución de aminoácidos conservadora realizada en uno o más residuos de aminoácidos no esenciales. La variación permitida se puede determinar mediante la inserción, eliminación o sustitución sistemática de aminoácidos en la secuencia y evaluación de variantes resultantes para determinar la actividad presentada por la secuencia natural madura o de longitud completa.

Las inserciones de secuencias de aminoácidos incluyen fusiones de extremos amino y/o carboxilo que varían en longitud de un residuo a polipéptidos que contienen cien o más residuos, así como también inserciones intrasecuencia de un único o de múltiples residuos de aminoácidos. Los ejemplos de inserciones en extremos incluyen un anticuerpo con un residuo de metionilo de extremo N. Otras variantes de inserción de la molécula de anticuerpo incluyen la fusión a los extremos N o C del anticuerpo de una enzima (por ejemplo, para la terapia con profármacos de enzima dirigida al anticuerpo) o un polipéptido que aumenta la semivida del anticuerpo en suero.

Se logran modificaciones sustanciales en las propiedades biológicas del polipéptido mediante la selección de sustituciones que difieren significativamente en su efecto para mantener (a) la estructura de la cadena principal del polipéptido en el área de sustitución, por ejemplo, como una conformación de lámina o hélice, (b) la carga o hidrofobicidad de la molécula en el sitio objetivo, o (c) el volumen de la cadena lateral. Alternativamente, pueden realizarse sustituciones conservadoras (por ejemplo, dentro de un grupo de aminoácidos con propiedades similares y/o cadenas laterales), de forma tal que se mantengan o no cambien significativamente las propiedades. Los aminoácidos pueden agruparse de acuerdo con similitudes en las propiedades de sus cadenas laterales (ver, por ejemplo, Lehninger, Biochemistry 73-75 (2.ª ed. 1975)): (1) no polares-: Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I), Pro (P), Phe (F), Trp (W), Met (M); (2) polares no cargados: Gly (G), Ser (S), Thr (T), Cys (C),

Tyr (Y), Asn (N), Gln (Q); (3) ácidos: Asp (D), Glu (E); y (4) básicos: Lys (K), Arg (R), His(H).

De manera alternativa, los residuos de origen natural se pueden dividir en grupos basados en propiedades comunes de las cadenas laterales: (1) hidrofóbicos: Norleucina, Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) hidrofílicos neutrales: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln; (3) ácidos: Asp, Glu; (4) básicos: His, Lys, Arg; (5) residuos que afectan la orientación de las cadenas: Gly, Pro; y (6) aromáticos: Trp, Tyr, Phe.

Las sustituciones no conservadoras implican el intercambio de un miembro de una de estas clases por otra clase. Dichos residuos sustituidos también pueden introducirse en los sitios de sustitución conservadora o en los sitios restantes (no conservados). Por consiguiente, en una modalidad, un anticuerpo o fragmento de este que se une a un epítopo de PD-1 comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 35 %, al menos 40 %, al menos 45 %, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo monoclonal murino de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente. En una modalidad, un anticuerpo o fragmento de este que se une a un epítopo de PD-1 comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 35 %, al menos 40 %, al menos 45 %, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos representada en las **Tablas 1-6**. En aun otra modalidad, un anticuerpo o fragmento de este que se une a un epítopo de PD-1 comprende una secuencia de aminoácidos de CDR de VH y/o CDR de VL que es al menos 35 %, al menos 40 %, al menos 45 %, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos de CDR de VH representada en la **Tabla 2** y/o una secuencia de aminoácidos de CDR de VL representada en la **Tabla 1**. Las variaciones pueden realizarse mediante métodos conocidos en la técnica tales como mutagénesis mediada por oligonucleótidos (dirigida al sitio), escaneo de alanina y mutagénesis por PCR. La mutagénesis dirigida al sitio (ver, por ejemplo, Carter, 1986, Biochem J. 237:1-7; y Zoller *et ál.*, 1982, Nucl. Acids Res. 10:6487-500), mutagénesis de casete (ver, por ejemplo, Wells *et ál.*, 1985, Gene 34:315-23) o pueden llevarse a cabo otras técnicas conocidas en el ADN clonado para producir el ADN variante del anticuerpo anti-PD-1.

Cualquier residuo de cisteína que no esté involucrado en mantener la conformación adecuada del anticuerpo anti-PD-1 también puede sustituirse, por ejemplo, con otro aminoácido, tal como alanina o serina, para mejorar la estabilidad oxidativa de la molécula y para evitar la reticulación anómala. A la inversa, uno o más enlaces de cisteína pueden agregarse al anticuerpo anti-PD-1 para mejorar su estabilidad (por ejemplo, en los casos en que el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo tal como un fragmento Fv).

En algunas modalidades, una molécula de anticuerpo anti-PD-1 de formulaciones farmacéuticas de la presente descripción es un anticuerpo "desinmunizado". Un anticuerpo anti-PD-1 "desinmunizado" es un anticuerpo derivado de un anticuerpo anti-PD-1 humanizado o quimérico, que tiene una o más alteraciones en su secuencia de aminoácidos que tienen como resultado una reducción de inmunogenicidad del anticuerpo, en comparación con el anticuerpo no desinmunizado original respectivo. Uno de los procedimientos para la generación de dichos mutantes de anticuerpo implica la identificación y eliminación de los epítopos de linfocitos T de la molécula de anticuerpo. En una primera etapa, la inmunogenicidad de la molécula de anticuerpo puede determinarse mediante diversos métodos, por ejemplo, mediante la determinación *in vitro* de los epítopos de linfocitos T o la predicción *in silico* de dichos epítopos, como se conoce en la técnica. Una vez que los residuos críticos para la función del epítopo de linfocito T se identificaron, pueden realizarse mutaciones para retirar la inmunogenicidad y retener la actividad del anticuerpo. Para una reseña, ver, por ejemplo, Jones *et ál.*, 2009, Methods in Molecular Biology 525:405-23.

5.3.2.1 Maduración por afinidad in vitro

En algunas modalidades, las variantes de los anticuerpos de formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente que tienen una propiedad mejorada, tal como nivel de afinidad, estabilidad o expresión, en comparación con un anticuerpo original, pueden prepararse mediante maduración por afinidad *in vitro*. Al igual que el prototipo natural, la maduración por afinidad in vitro se basa en los principios de la mutación y la selección. Las genotecas de los anticuerpos se expresan como fragmentos de dominio Fab, scFv o V ya sea en la superficie de un organismo (por ejemplo, fago, bacterias, levadura o célula de mamífero) o en asociación (por ejemplo, de forma covalente o no covalente) con su ARNm o ADN codificante. La selección de afinidad de los anticuerpos expresados permite el aislamiento de organismos y complejos que portan la información genética que codifican los anticuerpos. Dos o tres ciclos de mutación y selección mediante métodos de expresión tal como la expresión de fagos generalmente dan lugar a fragmentos de anticuerpo con afinidades en el intervalo nanomolar inferior. Los anticuerpos madurados por afinidad pueden tener afinidades nanomolares o incluso afinidades picomolares para el antígeno objetivo.

La expresión de fagos es un método generalizado para la expresión y selección de anticuerpos. Los anticuerpos se expresan en la superficie de bacteriófagos Fd o M13 como fusiones a la proteína de recubrimiento de bacteriófagos. La selección implica la exposición al antígeno para permitir que los anticuerpos expresados en el fago se unan a sus objetivos, un proceso al que se conoce como "cribado". El fago unido al antígeno se recupera y se utiliza para infectar la bacteria con el fin de producir fagos para rondas adicionales de selección. Para una reseña, ver, por ejemplo, Hoogenboom, 2002, Methods Mol. Biol. 178:1-37; y Bradbury y Marks, 2004, J. Immunol. Methods 290:29-49.

En un sistema de expresión de levadura (ver, por ejemplo, Boder *et ál.*, 1997, Nat. Biotech. 15:553–57; y Chao *et ál.*, 2006, Nat. Protocols 1:755-68), el anticuerpo puede expresarse como fusiones variables de cadena simple (scFv) en las que las cadenas pesadas y ligeras se conectan mediante un enlazador flexible. La scFv se fusiona a la subunidad de adhesión de la proteína aglutinina de levadura Aga2p, que se une a la pared celular de levadura a través de enlaces de disulfuro a Aga1p. La expresión de una proteína mediante Aga2p proyecta la proteína lejos de la superficie celular, lo que minimiza las posibles interacciones con otras moléculas en la pared celular de levadura. Se utiliza una separación magnética y citometría de flujo para analizar la genoteca con el fin de seleccionar anticuerpos con afinidad o estabilidad mejorada. La unión a un antígeno soluble de interés se determina mediante el etiquetado de la levadura con un antígeno biotinilado y un reactivo secundario tal como la estreptavidina conjugada a un fluoróforo. Las variaciones en la expresión de superficie del anticuerpo pueden medirse a través del etiquetado de inmunofluorescencia de ya sea una etiqueta de hemaglutinina o epítopo c-Myc que flanquea la scFv. La expresión demostró correlacionarse con la estabilidad de la proteína expresada y, por lo tanto, los anticuerpos pueden seleccionarse para mejorar la estabilidad, así como también la afinidad (ver, por ejemplo, Shusta *et ál.*, 1999, J. Mol. Biol. 292:949-56). Una ventaja adicional de la expresión de levadura es que las proteínas expresadas se pliegan en el retículo endoplasmático de las células de levadura eucariotas, lo que se aprovecha de las chaperonas del retículo endoplasmático y la maquinaria de control de calidad. Una vez que se completa la maduración, la afinidad del anticuerpo puede ser "titulada" convenientemente mientras se expresa en la superficie de la levadura, lo que elimina la necesidad de expresar y purificar cada clon. Una limitación teórica de la expresión de superficie de levadura es el tamaño de la genoteca funcional potencialmente más pequeño que el de otros métodos de expresión; sin embargo, un enfoque reciente utiliza el sistema de reproducción de las células de levadura para crear una diversidad combinatoria estimada en 10^{14} de tamaño (ver, por ejemplo, la publicación de patente estadounidense 2003/0186374; y Blaise *et ál.*, 2004, Gene 342:211–18).

En la expresión de ribosomas, los complejos anticuerpo-ribosoma-ARNm (ARM, por sus siglas en inglés) se generan para la selección en un sistema libre de células. La biblioteca de ADN que codifica una biblioteca particular de anticuerpos se encuentra fusionada genéticamente a una secuencia espaciadora que no tiene un codón de terminación. Esta secuencia espaciadora, cuando se traduce, se encuentra enlazada aun a un ARNt peptidilo y ocupa el túnel ribosómico y, por lo tanto, permite que la proteína de interés sobresalga fuera del ribosoma y se pliegue. El complejo resultante de ARNm, ribosoma y proteína puede unirse al ligando unido a la superficie, lo que permite el aislamiento simultáneo del anticuerpo y su ARNm de codificación a través de la captura de afinidad con el ligando. El ARNm unido al ribosoma luego es transcrito de forma inversa de regreso al ADNc, que posteriormente puede sufrir mutagénesis y usarse en la siguiente etapa de selección (ver, por

ejemplo, Fukuda *et ál.*, 2006, Nucleic Acids Res. 34:e127). En la expresión de ARNm, se establece un enlace covalente entre el anticuerpo y un ARNm mediante el uso de puromicina como una molécula adaptadora (Wilson *et ál.*, 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 98:3750-55).

Ya que estos métodos se llevan a cabo totalmente in vitro, proporcionan dos ventajas principales sobre otras tecnologías de selección. En primer lugar, la diversidad de la genoteca no se limita por la eficacia de transformación de células bacterianas, pero solamente mediante la cantidad de ribosomas y diferentes moléculas de ARNm diferentes presentes en el tubo de ensayo. En segundo lugar, pueden introducirse mutaciones aleatorias fácilmente luego de cada etapa de selección, por ejemplo, mediante polimerasas no correctivas, ya que ninguna genoteca debe transformarse luego de ninguna etapa de diversificación.

En un sistema de expresión de células de mamífero (ver, por ejemplo, Bowers *et ál.*, 2011, Proc Natl Acad Sci EUA. 108:20455-60), se construye una biblioteca totalmente humana de IgG en función de los segmentos del gen V de la secuencia de línea germinal unida a las regiones prerrecombinadas D(J). Las regiones V de longitud completa para la cadena pesada y la cadena ligera se ensamblan con regiones constantes de cadena pesada y cadena ligera y se transfectan en una línea celular de mamífero (por ejemplo, HEK293). La genoteca transfectada se expande y se somete a varias etapas de selección negativa contra esferas magnéticas acopladas a estreptavidina (SA), seguido de una etapa de selección positiva contra esferas magnéticas acopladas a SA recubiertas con una proteína objetivo biotinilada, fragmento de péptido o epítopo. Las células seleccionadas de forma positiva se expanden y luego se clasifican mediante etapas de FACS para aislar clones celulares únicos que expresan anticuerpos que se unen específicamente a la proteína objetivo, fragmento de péptidos o epítopo. Los pares de cadenas pesadas y ligeras de estos clones celulares únicos se retransfectaron con AID para lograr una maduración adicional. Varias etapas de expresión de células mamíferas, acopladas con hipermutación somática activada por AID, generan anticuerpos de especificidad alta y afinidad alta.

La diversidad también puede introducirse en las CDR o la totalidad de los genes V de las bibliotecas de anticuerpos en una forma dirigida o mediante introducción aleatoria. El enfoque anterior incluye direccionar secuencialmente todas las CDR de un anticuerpo mediante un nivel de mutagénesis alto o bajo o dirigirse a puntos clave aislados de hipermutaciones somáticas (ver, por ejemplo, Ho *et ál.*, 2005, J. Biol. Chem. 280:607-17) o residuos que se sospecha afectan la afinidad por razones experimentales o estructurales. En una modalidad específica, la hipermutación somática se lleva a cabo mediante hipermutación somática activada por AID, por ejemplo, mediante el uso de la plataforma SHM-XEL™ (AnaptysBio, San Diego, CA). Pueden introducirse mutaciones aleatorias a través del gen V total mediante el uso de cepas mutadoras de E. coli, replicación propensa a errores con polimerasas de ADN (ver, por ejemplo, Hawkins *et ál.*, 1992, J. Mol. Biol. 226:889-96) o

replicasas de ARN. También puede introducirse diversidad mediante sustitución de regiones que son naturalmente diversas mediante transposición de ADN o técnicas similares (ver, por ejemplo, Lu *et ál.*, 2003, J. Biol. Chem. 278:43496-507; patentes estadounidenses n.º 5,565,332 y 6,989,250). Técnicas alternativas se dirigen a bucles hipervariables que se extienden en residuos de región de marco (ver, por ejemplo, Bond *et ál.*, 2005, J. Mol. Biol. 348:699-709) emplean eliminaciones e inserciones de bucles en CDR o utilizan diversificación a base de hibridación (ver, por ejemplo, la publicación de patente estadounidense n.º 2004/0005709). Se describen métodos adicionales de generación de diversidad en CDR, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 7,985,840. Se describen métodos adicionales para generar genotecas de anticuerpos y/o maduración por afinidad de los anticuerpos, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.º 8,685,897 y 8,603,930, y las publicaciones estadounidenses n.º 2014/0170705, 2014/0094392, 2012/0028301, 2011/0183855 y 2009/0075378, cada una de las cuales se incorpora en la presente mediante referencia.

El análisis de las genotecas puede llevarse a cabo mediante varias técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, la PD-1 puede inmovilizarse en soportes sólidos, columnas, alfileres o membranas/otros filtros de celulosa/(poli(vinidilen fluoruro), expresadas en células hospedadoras fijas a placas de adsorción o utilizadas en la clasificación celular, o conjugadas a biotina para su captura con esferas recubiertas con estreptavidina o utilizadas en cualquier otro método para cribar bibliotecas de expresión.

Para una reseña de métodos de maduración por infinidad in vitro, ver, por ejemplo, Hoogenboom, 2005, Nature Biotechnology 23:1105-16; Quiroz y Sinclair, 2010, Revista Ingeneria Biomedia 4:39-51; y referencias en esta.

5.3.2.2 Modificaciones de anticuerpos anti-PD-1

Las modificaciones covalentes de anticuerpos anti-PD-1 de las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se incluyen dentro del alcance de la presente descripción. Las modificaciones covalentes incluyen hacer reaccionar residuos de aminoácidos dirigidos de anticuerpo anti-PD-1 con un agente derivado orgánico que es capaz de reaccionar con cadenas laterales seleccionadas o los residuos de extremo N o C del anticuerpo anti-PD-1. Otras modificaciones incluyen la desamidación de residuos de glutaminilo y asparaginilo a los residuos de glutamilo y aspartilo correspondientes, respectivamente, hidroxilación de prolina y lisina, fosforilación de grupos hidroxilo de residuos serilo o treonilo, metilación de los grupos α-amino de cadenas laterales de lisina, arginina e histidina (ver, por ejemplo, Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties 79-86 (1983)), acetilación de la amina de extremo N y amidación de cualquier grupo carboxilo de extremo C.

Otros tipos de modificación covalente del anticuerpo anti-PD-1 incluido en el alcance de la presente descripción incluyen alterar el patrón de glicosilación natural del anticuerpo o polipéptido (ver, por

ejemplo, Beck et ál., 2008, Curr. Pharm. Biotechnol. 9:482-501; y Walsh, 2010, Drug Discov. Today 15:773-80), y unir el anticuerpo a uno de una variedad de polímeros no proteináceos (PEG), polipropilenglicol, o polioxialquilenos, en la manera que se establece, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.º 4,640,835; 4,496,689; 4,301,144; 4,670,417; 4,791,192; o 4,179,337.

Un anticuerpo anti-PD-1 de las formulaciones farmacéuticas de la presente descripción también puede modificarse para formar moléculas quiméricas que comprenden un anticuerpo anti-PD-1 fusionado con otra secuencia de polipéptidos o aminoácidos heteróloga, por ejemplo, una etiqueta de epítopo (ver, por ejemplo, Terpe, 2003, Appl. Microbiol. Biotechnol. 60:523-33) o la región Fc de una molécula de IgG (ver, por ejemplo, Aruffo, Antibody Fusion Proteins 221-42 (Chamow and Ashkenazi eds., 1999)).

También se proporcionan en la presente proteínas de fusión que comprenden un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente que se une a un antígeno de PD-1 y un polipéptido heterólogo. En algunas modalidades, el polipéptido heterólogo al que se fusiona el anticuerpo es útil para dirigir el anticuerpo a células que tienen PD-1 expresada en la superficie celular.

También se proporcionan en la presente paneles de anticuerpos que se unen a un antígeno de PD-1. En modalidades específicas, los paneles de anticuerpos tienen diferentes tasas de asociación, diferentes tasas de disociación, diferentes afinidades para un antígeno de PD-1 y/o diferentes especificidades para un antígeno de PD-1. En algunas modalidades, los paneles comprenden o consisten en alrededor de 10, alrededor de 25, alrededor de 50, alrededor de 75, alrededor de 100, alrededor de 125, alrededor de 150, alrededor de 175, alrededor de 200, alrededor de 250, alrededor de 300, alrededor de 350, alrededor de 400, alrededor de 450, alrededor de 500, alrededor de 550, alrededor de 600, alrededor de 650, alrededor de 700, alrededor de 750, alrededor de 800, alrededor de 850, alrededor de 900, alrededor de 950 o alrededor de 1000 anticuerpos o más. Los paneles de anticuerpos pueden usarse, por ejemplo, en placas de 96 pocillos o 384 pocillos, para llevar a cabo ensayos tales como ELISA.

5.3.3 Preparación de anticuerpos anti-PD-1

Los anticuerpos anti-PD-1 de formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden producirse mediante el cultivo de células transformadas o transfectadas con un vector que contiene ácidos nucleicos que codifican un anticuerpo anti-PD-1. Se pueden obtener secuencias de polinucleótidos que codifican componentes polipeptídicos del anticuerpo de la presente descripción mediante técnicas recombinantes estándar. Las secuencias de polinucleótidos deseadas pueden aislarse y secuenciarse a partir de células que producen anticuerpos como células de hibridomas. De manera alternativa, los polinucleótidos pueden sintetizarse mediante el uso de un sintetizador de nucleótidos o técnicas de PCR. Una vez obtenidas, las secuencias que codifican los polipéptidos se

insertan en un vector recombinante que puede replicar y expresar polinucleótidos heterólogos en células hospedadoras. Muchos vectores que se encuentran disponibles y son conocidos en la técnica pueden utilizarse para los fines de la presente descripción. La selección de un vector adecuado dependerá principalmente del tamaño de los ácidos nucleicos que se inserten en el vector y la célula hospedadora particular que se transformará con el vector. Las células hospedadoras adecuadas para la expresión de anticuerpos de la presente descripción incluyen procariotas tales como Archaebacteria y Eubacteria, que incluye organismos Gram negativos o Gram positivos, microbios eucariotas tales como hongos o levadura filamentosa, células de invertebrados tales como células de insectos o células vegetales y células de vertebrados tales como líneas de células hospedadoras de mamíferos. Las células hospedadoras se transforman con los vectores de expresión descritos anteriormente y se cultivan en medios de nutrientes convencionales modificados según corresponda para inducir promotores, seleccionar transformadores o amplificar los genes que codifican las secuencias deseadas. Los anticuerpos producidos por las células hospedadoras se purifican mediante el uso de métodos de purificación de proteínas estándar conocidos en la técnica. Los métodos para la producción de anticuerpos que incluyen la construcción, expresión y purificación del vector se describen adicionalmente en Plückthun *et ál.*, Antibody Engineering: Producing antibodies in Escherichia coli: From PCR to fermentation 203-52 (McCafferty *et ál.* eds., 1996); Kwong y Rader, *E. coli Expression and Purification of Fab Antibody Fragments*, *in* Current Protocols in Protein Science (2009); Tachibana y Takekoshi, *Production of Antibody Fab Fragments in Escherischia coli*, *in* Antibody Expression and Production (Al-Rubeai ed., 2011); y Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic (An ed., 2009).

Por supuesto, se contempla la posibilidad de emplear métodos alternativos conocidos ampliamente en la técnica para preparar anticuerpos anti-PD-1. Por ejemplo, la secuencia de aminoácidos adecuada o partes de esta pueden producirse mediante síntesis directa de péptidos mediante el uso de técnicas de fase sólida (véase, por ejemplo, Stewart et ál., Solid-Phase Peptide Synthesis (1969); y Merrifield, 1963, J. Am. Chem. Soc. 85:2149-54). La síntesis de proteínas *in vitro* puede realizarse mediante el uso de técnicas manuales o mediante automatización. Es posible sintetizar químicamente varias partes del anticuerpo anti-PD-1 de forma independiente y combinarlas mediante métodos químicos o enzimáticos para producir el anticuerpo anti-PD-1 deseado. Alternativamente, los anticuerpos pueden purificarse a partir de células o fluidos corporales, tales como leche, de un animal transgénico modificado genéticamente para expresar el anticuerpo, como se describe, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.º 5,545,807 y 5,827,690.

5.3.4 Inmunoconjugados

La presente descripción también proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden conjugados que comprenden cualquiera de los anticuerpos anti-PD-1 de la presente descripción

enlazados de forma covalente mediante un enlazador sintético a uno o más agentes diferentes-a anticuerpos.

En algunas modalidades, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente se conjugan o fusionan de forma recombinante, por ejemplo, a una molécula de diagnóstico o detectable. Los anticuerpos conjugados o fusionados de forma recombinante pueden ser útiles, por ejemplo, para el monitoreo o pronóstico del origen, desarrollo, evolución y/o gravedad de una enfermedad mediada por PD-1.

Dicho diagnóstico y detección pueden lograrse, por ejemplo, mediante el acoplamiento del anticuerpo a sustancias detectables, que incluyen, de forma no taxativa, varias enzimas, tales como, de forma no taxativa, peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, beta galactosidasa o acetilcolinesterasa; grupos prostéticos, tales como, de forma no taxativa, estreptavidina/biotina o avidina/biotina; materiales fluorescentes, tales como, de forma no taxativa, umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamina fluoresceína, cloruro de dansilo o ficoeritrina; materiales luminiscentes, tales como, de forma no taxativa, luminol; materiales bioluminiscentes, tales como, de forma no taxativa, luciferasa, luciferina o aecuorina; materiales quimioluminiscentes, tales como, de forma no taxativa, un compuesto a base de acridinio o un HALOTAG; materiales radioactivos, tales como, de forma no taxativa, yodo (^{131}I, ^{125}I, ^{123}I y ^{121}I), carbono (^{14}C), azufre (^{35}S), tritio (^{3}H), indio (^{115}In, ^{113}In, ^{112}In y ^{111}In,), tecnecio (^{99}Tc), talio (^{201}Ti), galio (^{68}Ga y ^{67}Ga), paladio (^{103}Pd), molibdeno (^{99}Mo), xenón (^{133}Xe), flúor (^{18}F), ^{153}Sm, ^{177}Lu, ^{159}Gd, ^{149}Pm, ^{140}La, ^{175}Yb, ^{166}Ho, ^{90}Y, ^{47}Sc, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{142}Pr, ^{105}Rh, ^{97}Ru, ^{68}Ge, ^{57}Co, ^{65}Zn, ^{85}Sr, ^{32}P, ^{153}Gd, ^{169}Yb, ^{51}Cr, ^{54}Mn, ^{75}Se, ^{113}Sn o ^{117}Sn; metales que emiten positrones mediante diversas tomografías de emisión de positrones; e iones de metal paramagnéticos no radioactivos.

También se proporcionan en la presente anticuerpos que se fusionan de forma recombinante o conjugan de forma química (conjugaciones covalentes o no covalentes) a una proteína o polipéptido heterólogo (o fragmento de este, por ejemplo, a un polipéptido de alrededor de 10, alrededor de 20, alrededor de 30, alrededor de 40, alrededor de 50, alrededor de 60, alrededor de 70, alrededor de 80, alrededor de 90, alrededor de 100 aminoácidos) para generar proteínas de fusión, así como también los usos de estos. En particular, se proporcionan en la presente proteínas de fusión que comprenden un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente (por ejemplo, un fragmento Fab, fragmento Fc, fragmento Fv, fragmento $F(ab)_2$, un dominio Vh, una CDR de VH, un dominio de VL o una CDR de VL) y una proteína, un polipéptido o un péptido heterólogo. En una modalidad, la proteína, el polipéptido o péptido heterólogo al que el anticuerpo se fusiona es útil para dirigir el anticuerpo a un tipo de célula particular, tal como una célula que expresa PD-1. Por ejemplo, un anticuerpo que se une a un receptor de superficie celular expresado por un tipo de célula particular puede fusionarse o

conjugarse a un anticuerpo modificado de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente.

Además, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente pueden fusionarse a las secuencias marcadoras o de "etiqueta", tal como un péptido, para facilitar la purificación. En modalidades específicas, la secuencia de aminoácidos marcadora o de etiqueta es un péptido de hexa-histidina, tal como la etiqueta proporcionada en un vector pQE (ver, por ejemplo, QIAGEN, Inc.)), entre otras, muchas de las cuales se encuentran comercialmente disponibles. Por ejemplo, como se describe en Gentz *et ál.*, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA USA 86:821-24, la hexa-histidina proporciona una purificación conveniente de la proteína de fusión. Otras etiquetas de péptidos útiles para la purificación incluyen, de modo no taxativo, la etiqueta de hemaglutinina ("HA"), que corresponde a un epítopo derivado de la proteína hemaglutinina de la influenza (Wilson *et al.*, 1984, Cell 37:767-78) y la etiqueta "FLAG".

Los métodos para fusionar o conjugar restos (inclusive polipéptidos) a anticuerpos son conocidos (ver, por ejemplo, Arnon et ál., Monoclonal Antibodies for Immunotargeting of Drugs in Cancer Therapy, in Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy 243-56 (Reisfeld et ál. eds., 1985); Hellstrom et ál., Antibodies for Drug Delivery, in Controlled Drug Delivery 623-53 (Robinson et ál. eds., 2.ª ed. 1987); Thorpe, *Antibody Carriers of Cytotoxic Agents in Cancer Therapy: A Review*, *en* Monoclonal Antibodies: Biological and Clinical Applications 475-506 (Pinchera *et ál.* eds., 1985); *Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody in Cancer Therapy*, *in* Monoclonal Antibodies for Cancer Detection and Therapy 303-16 (Baldwin *et ál.* eds., 1985); Thorpe *et ál.*, 1982, Immunol. Rev. 62:119-58; patentes estadounidenses n.º 5,336,603; 5,622,929; 5,359,046; 5,349,053; 5,447,851; 5,723,125; 5,783,181; 5,908,626; 5,844,095; y 5,112,946; EP 307,434; EP 367,166; EP 394,827; publicaciones PCT WO 91/06570, WO 96/04388, WO 96/22024, WO 97/34631, y WO 99/04813; Ashkenazi *et ál.*, 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, 88: 10535-39; Traunecker *et ál.*, 1988, Nature, 331:84-86; Zheng *et ál.*, 1995, J. Immunol. 154:5590-600; y Vil *et ál.*, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 89:11337-41).

Pueden generarse proteínas de fusión, por ejemplo, a través de las técnicas de transposición de genes, transposición de motivos, transposición de exones y/o transposición de codones (a los que se hace referencia en forma colectiva como "transposición de ADN"). La transposición de ADN puede emplearse para alterar las actividades de los anticuerpos anti-PD-1 como se proporciona en la presente, que incluyen, por ejemplo, anticuerpos con afinidades superiores y velocidades de disociación superiores (ver, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5,605,793; 5,811,238; 5,830,721; 5,834,252; y 5,837,458; Patten *et ál.*, 1997, Curr. Opinion Biotechnol. 8:724-33; Harayama, 1998, Trends Biotechnol. 16(2):76-82; Hansson *et al.*, 1999, J. Mol. Biol. 287:265-76; y Lorenzo y Blasco, 1998, Biotechniques 24(2):308-13). Los anticuerpos, o los anticuerpos

codificados, pueden alterarse mediante mutagénesis aleatoria por PCR susceptible a errores, inserción de nucleótidos al azar u otros métodos previos a la recombinación. Un polinucleótido que codifica un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente puede ser recombinado con uno o más componentes, motivos, secciones, partes, dominios, fragmentos, etc. de una o más moléculas heterólogas.

Un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente también puede conjugarse a un segundo anticuerpo para formar un heteroconjugado de anticuerpo como se describe, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 4,676,980.

Los anticuerpos que se unen a PD-1 como se proporcionan en la presente pueden unirse a soportes sólidos, los cuales son útiles particularmente para inmunoensayos o purificación del antígeno objetivo. Dichos soportes sólidos incluyen, de modo no taxativo, vidrio, celulosa, poliacrilamida, nylon, poliestireno, cloruro de polivinilo o polipropileno.

El enlazador puede ser un "enlazador escindible" que facilita la liberación del agente conjugado en la célula, pero los enlazadores no escindibles también se contemplan en la presente. Los enlazadores para el uso en los conjugados de la presente descripción incluyen, de forma no taxativa, enlazadores lábiles ácidos (por ejemplo, enlazadores de hidrazona), enlazadores que contienen disulfuro, enlazadores sensibles a la peptidasa (por ejemplo, enlazadores peptídicos que comprenden aminoácidos, por ejemplo, valina y/o citrulina tal como citrulina-valina o fenilalanina-lisina), enlazadores fotolábiles, enlazadores de dimetilo (ver, por ejemplo, Chari *et ál.*, 1992, Cancer Res. 52:127-31; y la patente estadounidense n.º 5,208,020), enlazadores de tioéter o enlazadores hidrofílicos diseñados para evadir la resistencia multifármaco mediada por el transportador (ver, por ejemplo, Kovtun *et ál.*, 2010, Cancer Res. 70:2528-37).

Los conjugados del anticuerpo y agente pueden realizarse mediante el uso de una variedad de proteínas de agentes de acoplamiento de proteína bifuncional tales como BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, sulfo-EMCS, sulfo-GMBS, sulfo-KMUS, sulfo-MBS, sulfo-SIAB, sulfo-SMCC, sulfo-SMPB, y SVSB (succinimidil-(4-vinilsulfona)benzoato). La presente descripción contempla adicionalmente que los conjugados de los anticuerpos y agentes pueden prepararse mediante el uso de cualquier método adecuado como se describe en la técnica (ver, por ejemplo, Bioconjugate Techniques (Hermanson ed., 2.ª ed. 2008)).

Las estrategias de conjugación convencionales para los anticuerpos y agentes se basaron en químicas de conjugación aleatoria que implican el grupo ε-amino de residuos Lys o el grupo tiol de residuos Cys, que tiene como resultado conjugados heterogéneos. Las técnicas desarrolladas recientemente permiten una conjugación específica del sitio a los anticuerpos, lo que tiene como resultado una carga homogénea y evita las subpoblaciones de conjugado con una unión al antígeno o farmacocinéticas alteradas. Estos incluyen modificación genética de "tiomabs" que comprenden

sustituciones de cisteína en las posiciones de la cadena pesada y ligera que proporcionan grupos tioles reactivos y no alteran el plegado y ensamblaje de la inmunoglobulina ni alteran la unión al antígeno (ver, por ejemplo, Junutula *et ál.*, 2008, J. Immunol. Meth. 332: 41-52; y Junutula *et ál.*, 2008, Nature Biotechnol. 26:925-32). En otro método, se inserta selenocisteína de forma contraduccionalmente en una secuencia de anticuerpo mediante la recodificación del codón de terminación UGA de la terminación a la inserción de selenocisteína, lo que permite la conjugación covalente específica en el grupo selenol nucleofílico de selenocisteína en presencia de los otros aminoácidos naturales (ver, por ejemplo, Hofer *et ál.*, 2008, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 105:12451-56; y Hofer *et ál*., 2009, Biochemistry 48(50):12047-57).

5.4 Métodos para utilizar los anticuerpos y composiciones

Se proporcionan en la presente métodos de (a) atenuación de la actividad de linfocitos T y/o (b) regulación por disminución de la expresión de PD-1 en un sujeto. En determinadas modalidades, los métodos proporcionados en la presente regulan por disminución la expresión de PD-1 en una célula de un sujeto. En determinadas modalidades, los métodos proporcionados en la presente atenúan la actividad de linfocitos T en un sujeto. Un ejemplo no taxativo de la actividad de linfocitos T es la secreción de una citosina. En determinadas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para inhibir la secreción de una citosina. En determinadas modalidades, la citosina se selecciona del grupo que consiste en IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, GM-CSF, IFN-γ y TNF-α. En algunas modalidades, la citosina es IL-2, IL-17, IFN-γ, o cualquier combinación de estos. En determinadas modalidades, la citosina es IL-2. En otras modalidades, la citosina es IL-17. En aun otras modalidades, la citosina es IFN-γ. En determinadas modalidades, la citosina es IL-2 e IL-17. En algunas modalidades, la citosina es IL-2 e IFN-γ. En aun otras modalidades, la citosina es IL-17 e IFN-γ. En aun otras modalidades, la citosina es IL-2, IL-17 e IFN-γ. En determinadas modalidades, la citosina es IL-1. En otras modalidades, la citosina es IL-6. En aun otras modalidades, la citosina es IL-12. En aun otras modalidades, la citosina es IL-22. En determinadas modalidades, la citosina es IL-23. En algunas modalidades, la citosina es GM-CSF. En otras modalidades, la citosina es TNF-α. También se contemplan otras combinaciones de dos, tres o más-de las citosinas mencionadas anteriormente.

En una modalidad, se proporciona en la presente un método de inhibición de la secreción de IL-2. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un método de inhibición de la secreción de IL-17. En aun otra modalidad, el método de atenuación de la actividad de linfocitos T es un método de inhibición de la secreción de IFN-γ.

En un aspecto, se proporciona en la presente un método de atenuación de la actividad de un linfocito T que comprende poner en contacto el linfocito T con una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de una formulación farmacéutica proporcionado en la

presente. En otra modalidad, el porcentaje máximo de atenuación de la actividad de linfocitos T es al menos alrededor de 10 %. En otra modalidad, el porcentaje máximo de atenuación de la actividad de linfocitos T es al menos alrededor de 20 %. En algunas modalidades, el porcentaje máximo de atenuación de la actividad de linfocitos T es al menos alrededor de 30 %. En una modalidad, el porcentaje máximo de atenuación de la actividad de linfocitos T es la menos alrededor de 40 %. En otra modalidad, el porcentaje máximo de atenuación de la actividad de linfocitos T es al menos alrededor de 45 %. En otra modalidad, el porcentaje máximo de atenuación de la actividad de linfocitos T es al menos alrededor de 50 %. En una modalidad, el porcentaje máximo de atenuación de la actividad de linfocitos T es la menos alrededor de 55 %. En otra modalidad, el porcentaje máximo de atenuación de la actividad de linfocitos T es al menos alrededor de 60 %. En algunas modalidades, el porcentaje máximo de atenuación de la actividad de linfocitos T es al menos alrededor de 65 %. En otra modalidad, el porcentaje máximo de atenuación de la actividad de linfocitos T es al menos alrededor de 70 %. En otra modalidad, el porcentaje máximo de atenuación de la actividad de linfocitos T es al menos alrededor de 75 %. En una modalidad, el porcentaje máximo de atenuación de la actividad de linfocitos T es la menos alrededor de 80 %. En otra modalidad, el porcentaje máximo de atenuación de la actividad de linfocitos T es al menos alrededor de 85%. En otra modalidad, el porcentaje máximo de atenuación de la actividad de linfocitos T es al menos alrededor de 90 %. En una modalidad, el porcentaje máximo de atenuación de la actividad de linfocitos T es la menos alrededor de 95 %. En algunas modalidades, el porcentaje máximo de atenuación de la actividad de linfocitos T es al menos alrededor de 100 %.

En algunas modalidades, la atenuación de la actividad de linfocitos T se mide mediante la modulación de la producción de una citosina. En algunas modalidades, la atenuación de la actividad de linfocitos T se mide mediante la modulación de la secreción de una citosina. En algunas modalidades, la atenuación de la actividad de linfocitos T se mide mediante la modulación de la expresión de una citosina. En algunas modalidades, la atenuación de la actividad de linfocitos T se mide mediante la inhibición de la producción de una citosina. En algunas modalidades, la atenuación de la actividad de linfocitos T se mide mediante la inhibición de la secreción de una citosina. En algunas modalidades, la atenuación de la actividad de linfocitos T se mide mediante la inhibición de la expresión de una citosina. En determinadas modalidades, se modula la producción de citosina (por ejemplo, la producción de la proteína citosina). En determinadas modalidades, se modula la secreción de citosina (por ejemplo, la secreción de la proteína de citosina). En otras modalidades, se modula la expresión de citosina (por ejemplo, la expresión génica de citosina). En algunas modalidades, la modulación es una disminución, inhibición o regulación por disminución de la citosina. En otras modalidades, la modulación es un aumento o regulación por incremento de la citosina. En determinadas modalidades, se inhibe

la producción de citosina (por ejemplo, la producción de la proteína citosina). En determinadas modalidades, se inhibe la secreción de citosina (por ejemplo, la secreción de la proteína de citosina). En otras modalidades, se inhibe la expresión de citosina (por ejemplo, la expresión génica de citosina). En determinadas modalidades, se modula la producción de citosina a partir de una célula. En determinadas modalidades, se modula la secreción de citosina a partir de una célula. En determinadas modalidades, se modula la expresión de citosina a partir de una célula. En determinadas modalidades, se inhibe la producción de citosina a partir de una célula. En determinadas modalidades, se inhibe la secreción de citosina a partir de una célula. En determinadas modalidades, se inhibe la expresión de citosina a partir de una célula. En determinadas modalidades, la célula es un linfocito T. En algunas modalidades, la célula no es un linfocito T.

En algunas modalidades, la citosina se selecciona del grupo que consiste en IL-2, IL-17, IFN-γ, o cualquier combinación de estos. En una modalidad, la citosina es IL-2. En otra modalidad, la citosina es IL-17. En otras modalidades, la citosina es IFN-γ. En algunas modalidades, la citosina es IL-2 e IL-17. En algunas modalidades, la citosina es IL-2 e IFN-γ. En otras modalidades, la citosina es IL-17 e IFN-γ. En determinadas modalidades, la citosina es IL-2, IL-17 e IFN-γ. En determinadas modalidades, la citosina se selecciona del grupo que consiste en IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, GM-CSF, IFN-γ y TNF-α. En determinadas modalidades, la citosina es IL-1. En otras modalidades, la citosina es IL-6. En aun otras modalidades, la citosina es IL-12. En aun otras modalidades, la citosina es IL-22. En determinadas modalidades, la citosina es IL-23. En algunas modalidades, la citosina es GM-CSF. En otras modalidades, la citosina es TNF-α. También se contemplan otras combinaciones de dos, tres o más de las citosinas mencionadas anteriormente.

En algunas modalidades, la inhibición de la producción de citosina ocurre al mismo tiempo que la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en la superficie del linfocito T. En algunas modalidades, la inhibición de la producción de citosina sucede después de la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en la superficie del linfocito T. En algunas modalidades, la inhibición de la producción de citosina ocurre antes de la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en la superficie del linfocito T. En una modalidad, la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en la superficie del linfocito T ocurre tan temprano como 4 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este.

En un aspecto, se proporciona en la presente un método para modular la actividad y/o expresión de PD-1 en una célula, que comprende contactar la célula con un anticuerpo que se une específicamente a una PD-1 como se proporciona en la presente. En una modalidad específica, la célula es un linfocito T. En determinadas modalidades, la célula entra en contacto con una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este como se describe en la presente. En una modalidad, se modula la actividad de PD-1. En otra modalidad, se modula la expresión de

PD-1. En otra modalidad, se modulan tanto la actividad de PD-1 como la expresión de PD-1. En una modalidad, se activa la señalización de PD-1. En otra modalidad, se inhibe la expresión de PD-1. En determinadas modalidades, el anticuerpo es un agonista de PD-1. En determinadas modalidades, el anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente se une específicamente a una PD-1 humana y activa (por ejemplo, activa parcialmente) o modula de otra forma al menos una actividad de PD-1. En una modalidad específica, la al menos una actividad de PD-1 es la inhibición de la producción de citosina. En determinadas modalidades, el anticuerpo que se une específicamente a PD-1 se une a un ECD de PD-1 humana, o un epítopo de un ECD de PD-1 humana de este. En determinadas modalidades, el anticuerpo se une específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto del sitio de unión de PD-L1. En determinadas modalidades, el anticuerpo se une específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto del sitio de unión de PD-L2. En determinadas modalidades, el anticuerpo se une específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto de los sitios de unión de PD-L1 y PD-L2. En determinadas modalidades, la unión de PD-L1 a PD-1 no se ve inhibida por el anticuerpo. En otras modalidades, la unión de PD-L2 a PD-1 no se ve inhibida por el anticuerpo. En modalidades específicas, ni la unión de PD-L1 a PD-1 ni la unión de PD-L2 a PD-1 se ve inhibida por el anticuerpo.

En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para regular por disminución la expresión de PD-1 en una célula, que comprende contactar la célula con un anticuerpo que se une específicamente a una PD-1 como se proporciona en la presente. En una modalidad específica, la célula es un linfocito T. En determinadas modalidades, la célula entra en contacto con una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este como se describe en la presente. En determinadas modalidades, el anticuerpo es un agonista de PD-1 proporcionado en la presente. En determinadas modalidades, el anticuerpo se une específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto del sitio de unión de PD-L1. En determinadas modalidades, el anticuerpo se une específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto del sitio de unión de PD-L2. En determinadas modalidades, el anticuerpo se une específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto de los sitios de unión de PD-L1 y PD-L2. En determinadas modalidades, la unión de PD-L1 a PD-1 no se ve inhibida por el anticuerpo. En otras modalidades, la unión de PD-L2 a PD-1 no se ve inhibida por el anticuerpo. En modalidades específicas, ni la unión de PD-L1 a PD-1 ni la unión de PD-L2 a PD-1 se ve inhibida por el anticuerpo.

En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para atenuar la actividad de linfocitos T y atenuar por disminución la expresión de PD-1 en una célula, que comprende contactar la célula con un anticuerpo que se une específicamente a una PD-1 como se proporciona en la presente. En una modalidad específica, la célula es un linfocito T. En determinadas modalidades, la célula entra en

contacto con una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este como se describe en la presente. En determinadas modalidades, la atenuación de la actividad de linfocitos T es la inhibición de producción de citosinas. En determinadas modalidades, el anticuerpo se une específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto del sitio de unión de PD-L1. En determinadas modalidades, el anticuerpo se une específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto del sitio de unión de PD-L2. En determinadas modalidades, el anticuerpo se une específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto de los sitios de unión de PD-L1 y PD-L2. En determinadas modalidades, la unión de PD-L1 a PD-1 no se ve inhibida por el anticuerpo. En otras modalidades, la unión de PD-L2 a PD-1 no se ve inhibida por el anticuerpo. En modalidades específicas, ni la unión de PD-L1 a PD-1 ni la unión de PD-L2 a PD-1 se ve inhibida por el anticuerpo.

La actividad de PD-1 puede estar relacionada con cualquier actividad de PD-1 tal como aquella conocida o descrita en la técnica. La actividad de PD-1 y la señalización de PD-1 se utilizan de forma intercambiable en la presente. En determinados aspectos, la actividad de PD-1 es inducida por el ligando de PD-1 (por ejemplo, PD-L1) que se une a PD-1. Los niveles de expresión de PD-1 pueden evaluarse mediante métodos descritos en la presente o conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, transferencia Western, ELISA, inmunohistoquímica o citometría de flujo).

También se proporciona en la presente un método para inhibir la producción de citosina en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un anticuerpo que se une específicamente a PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1 humana o un epítopo de un ECD de PD-1 humana) como se proporciona en la presente. En una modalidad específica, la célula es un linfocito T. En determinadas modalidades, la célula entra en contacto con una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este como se describe en la presente. En algunas modalidades, el anticuerpo se une a un ECD de PD-1 humana. En algunas modalidades, el anticuerpo se une a un epítopo de ECD de PD-1 humana. En determinadas modalidades, el anticuerpo se une específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto del sitio de unión de PD-L1. En determinadas modalidades, el anticuerpo se une específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto del sitio de unión de PD-L2. En determinadas modalidades, el anticuerpo se une específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto de los sitios de unión de PD-L1 y PD-L2. En determinadas modalidades, la unión de PD-L1 a PD-1 no se ve inhibida por el anticuerpo. En otras modalidades, la unión de PD-L2 a PD-1 no se ve inhibida por el anticuerpo. En modalidades específicas, ni la unión de PD-L1 a PD-1 ni la unión de PD-L2 a PD-1 se ve inhibida por el anticuerpo.

También se proporcionan en la presente métodos de activación de la señalización de PD-1 en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un anticuerpo que se une específicamente a

PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1 humana o un epítopo de un ECD de PD-1 humana) como se proporciona en la presente. En una modalidad específica, la célula es un linfocito T. En determinadas modalidades, la célula entra en contacto con una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este como se describe en la presente. En algunas modalidades, el anticuerpo se une a un ECD de PD-1 humana. En algunas modalidades, el anticuerpo se une a un epítopo de ECD de PD-1 humana. En determinadas modalidades, el anticuerpo se une específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto del sitio de unión de PD-L1. En determinadas modalidades, el anticuerpo se une específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto del sitio de unión de PD-L2. En determinadas modalidades, el anticuerpo se une específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto de los sitios de unión de PD-L1 y PD-L2. En determinadas modalidades, la unión de PD-L1 a PD-1 no se ve inhibida por el anticuerpo. En otras modalidades, la unión de PD-L2 a PD-1 no se ve inhibida por el anticuerpo. En modalidades específicas, ni la unión de PD-L1 a PD-1 ni la unión de PD-L2 a PD-1 se ve inhibida por el anticuerpo. En una modalidad, se activa parcialmente la señalización de PD-1.

En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para atenuar la actividad de linfocitos T, que comprende poner en contacto la célula con un anticuerpo que se une específicamente a PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1 humana o un epítopo de un ECD de PD-1 humana) como se proporciona en la presente. En una modalidad específica, la célula es un linfocito T. En determinadas modalidades, la célula entra en contacto con una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este como se describe en la presente. En algunas modalidades, el anticuerpo se une a un ECD de PD-1 humana. En algunas modalidades, el anticuerpo se une a un epítopo de ECD de PD-1 humana. En determinadas modalidades, el anticuerpo se une específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto del sitio de unión de PD-L1. En determinadas modalidades, el anticuerpo se une específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto del sitio de unión de PD-L2. En determinadas modalidades, el anticuerpo se une específicamente a un epítopo de un ECD de PD-1 humana que es distinto de los sitios de unión de PD-L1 y PD-L2. En determinadas modalidades, la unión de PD-L1 a PD-1 no se ve inhibida por el anticuerpo. En otras modalidades, la unión de PD-L2 a PD-1 no se ve inhibida por el anticuerpo. En modalidades específicas, ni la unión de PD-L1 a PD-1 ni la unión de PD-L2 a PD-1 se ve inhibida por el anticuerpo. En algunas modalidades, la actividad de linfocitos T se ve atenuada en al menos alrededor de 10 %. En algunas modalidades, la actividad de linfocitos T se ve atenuada en al menos alrededor de 15 %. En algunas modalidades, la actividad de linfocitos T se ve atenuada en al menos alrededor de 20 %. En algunas modalidades, la actividad de linfocitos T se ve atenuada en al menos alrededor de 25 %. En algunas modalidades, la actividad de linfocitos T se ve atenuada en al menos alrededor de 30 %. En algunas modalidades, la actividad de linfocitos T se ve atenuada en al menos

alrededor de 35 %. En algunas modalidades, la actividad de linfocitos T se ve atenuada en al menos alrededor de 40 %. En algunas modalidades, la actividad de linfocitos T se ve atenuada en al menos alrededor de 45 %. En algunas modalidades, la actividad de linfocitos T se ve atenuada en al menos alrededor de 50 %. En algunas modalidades, la actividad de linfocitos T se ve atenuada en al menos alrededor de 55 %. En algunas modalidades, la actividad de linfocitos T se ve atenuada en al menos alrededor de 60 %. En algunas modalidades, la actividad de linfocitos T se ve atenuada en al menos alrededor de 65 %. En algunas modalidades, la actividad de linfocitos T se ve atenuada en al menos alrededor de 70 %. En algunas modalidades, la actividad de linfocitos T se ve atenuada en al menos alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la actividad de linfocitos T se ve atenuada en al menos alrededor de 80 %. En algunas modalidades, la actividad de linfocitos T se ve atenuada en al menos alrededor de 85 %. En algunas modalidades, la actividad de linfocitos T se ve atenuada en al menos alrededor de 90 %. En algunas modalidades, la actividad de linfocitos T se ve atenuada en al menos alrededor de 95 %. En algunas modalidades, la actividad de linfocitos T se ve atenuada en al menos alrededor de 98 %. En algunas modalidades, la actividad de linfocitos T se ve atenuada en al menos alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la actividad de linfocitos T se ve atenuada en al menos alrededor de 100 %. En determinadas modalidades, la actividad de linfocitos T se ve atenuada en al menos alrededor de 25 % a alrededor de 65 %. En modalidades específicas, la atenuación de la actividad de linfocitos T se evalúa mediante los métodos descritos en la presente. En algunas modalidades, la atenuación de la actividad de linfocitos T se evalúa mediante métodos conocidos por el experto en la técnica. En determinadas modalidades, la atenuación de la actividad de linfocitos T con respecto a la actividad de linfocitos T en una célula que no se encuentra en contacto con un anticuerpo anti-PD-1. En determinadas modalidades, la atenuación de la actividad de linfocitos T es con respecto a la actividad de linfocitos T que se encuentra en contacto con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

Un ejemplo no taxativo de la actividad de linfocitos T es la secreción de una citosina. En determinadas modalidades, la citosina se selecciona del grupo que consiste en IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, GM-CSF, IFN-γ y TNF-α. En algunas modalidades, la citosina es IL-2, IL-17, IFN-γ, o cualquier combinación de estos. En determinadas modalidades, la citosina es IL-2. En otras modalidades, la citosina es IL-17. En aun otras modalidades, la citosina es IFN-γ. En determinadas modalidades, la citosina es IL-2 e IL-17. En algunas modalidades, la citosina es IL-2 e IFN-γ. En aun otras modalidades, la citosina es IL-17 e IFN-γ. En aun otras modalidades, la citosina es IL-2, IL-17 e IFN-γ. En determinadas modalidades, la citosina es IL-1. En otras modalidades, la citosina es IL-6. En aun otras modalidades, la citosina es IL-12. En aun otras modalidades, la citosina es IL-22. En determinadas modalidades, la citosina es IL-23. En algunas modalidades, la citosina es GM-CSF. En otras modalidades, la citosina es TNF-α. También se contemplan otras combinaciones de dos,

tres o más de las citosinas mencionadas anteriormente.

En determinadas modalidades, la secreción de citosina se ve inhibida como resultado de la inhibición de la producción de citosina. En otras modalidades, la secreción de citosina se ve inhibida como resultado de la inhibición de la expresión de citosina.

En modalidades específicas, se proporcionan en la presente métodos para inhibir la secreción de citosina de una célula, que comprenden poner en contacto la célula con un anticuerpo que se une específicamente a PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1 humana o un epítopo de un ECD de PD-1 humana) como se proporciona en la presente. En una modalidad específica, la célula es un linfocito T. En determinadas modalidades, la célula entra en contacto con una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este como se describe en la presente. En determinadas modalidades, el anticuerpo es cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6). En determinadas modalidades, la citosina se selecciona del grupo que consiste en IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, GM-CSF, IFN-γ y TNF-α. En algunas modalidades, la citosina es IL-2, IL-17, IFN-γ, o cualquier combinación de estos. En determinadas modalidades, la citosina es IL-2. En otras modalidades, la citosina es IL-17. En aun otras modalidades, la citosina es IFN-γ. En determinadas modalidades, la citosina es IL-2 e IL-17. En algunas modalidades, la citosina es IL-2 e IFN-γ. En aun otras modalidades, la citosina es IL-17 e IFN-γ. En aun otras modalidades, la citosina es IL-2, IL-17 e IFN-γ. En determinadas modalidades, la citosina es IL-1. En otras modalidades, la citosina es IL-6. En aun otras modalidades, la citosina es IL-12. En aun otras modalidades, la citosina es IL-22. En determinadas modalidades, la citosina es IL-23. En algunas modalidades, la citosina es GM-CSF. En otras modalidades, la citosina es TNF-α. También se contemplan otras combinaciones de dos, tres o más-de las citosinas mencionadas anteriormente.

En algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para inhibir la secreción de IL-2 de una célula, que comprenden poner en contacto la célula con un anticuerpo que se une específicamente a PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1 humana o un epítopo de un ECD de PD-1 humana) como se proporciona en la presente. En una modalidad específica, la célula es un linfocito T. En determinadas modalidades, la célula entra en contacto con una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este como se describe en la presente. En determinadas modalidades, el anticuerpo es cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6.

En una modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida en al menos alrededor de 5 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida en al menos alrededor de 10 %. En otra modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida en al menos alrededor de 15 %. En otras modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida en al menos alrededor de 20 %. En una modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida en al menos alrededor de 25 %. En otra modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida en al menos alrededor de 30 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida en al menos alrededor de 35 %. En una modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida en al menos alrededor de 40 %. En otra modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida en al menos alrededor de 45 %. En otras modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida en al menos alrededor de 50 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida en al menos alrededor de 55 %. En otra modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida en al menos alrededor de 60 %. En una modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida en al menos alrededor de 65 %. En una modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida en al menos alrededor de 70 %. En otra modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida en al menos alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida en al menos alrededor de 80 %. En otras modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida en al menos alrededor de 85 %. En otra modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida en al menos alrededor de 90%. En una modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida en al menos alrededor de 95%. En algunas modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida en al menos alrededor de 98 %. En otra modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida en al menos alrededor de 99 %. En modalidades específicas, la secreción de IL-2 se ve inhibida en al menos alrededor de 25 % o 35 %, opcionalmente hasta alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la inhibición de la secreción de IL-2 se evalúa mediante métodos descritos en la presente. En otras modalidades, la inhibición de la secreción de IL-2 se evalúa mediante métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD, por sus siglas en inglés). En una modalidad específica, la secreción de IL-2 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-2 de una célula que no se encuentra en contacto con un anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-2 de una célula que se encuentra en contacto con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En determinadas modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 40 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 30 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 20 nM. En una modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 10 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 5 nM. En una modalidad, la secreción de IL-2

se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.75 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.5 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.05 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.01 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.001 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 50 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 40 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 30 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 20 nM. En una modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 10 nM. En una modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 5 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.75 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.5 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.05 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.01 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, la secreción de IL-2 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.001 nM. En algunas modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante los métodos descritos en la presente. En otras modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de IL-2 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-2 de una célula que no se encuentra en contacto con un anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-2 de una célula que se encuentra en contacto con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para inhibir la secreción de IL-17 de una célula, que comprenden poner en contacto la célula con un anticuerpo que se une específicamente a PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1 humana o un epítopo de un ECD de PD-1 humana) como se proporciona en la presente. En una modalidad específica, la célula es un linfocito T. En determinadas modalidades, la célula entra en contacto con una cantidad eficaz de un

anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este como se describe en la presente. En determinadas modalidades, el anticuerpo es cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6.

En una modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida en al menos alrededor de 5 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-17 se ve inhibida en al menos alrededor de 10 %. En otra modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida en al menos alrededor de 15 %. En otras modalidades, la secreción de IL-17 se ve inhibida en al menos alrededor de 20 %. En una modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida en al menos alrededor de 25 %. En otra modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida en al menos alrededor de 30 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-17 se ve inhibida en al menos alrededor de 35 %. En una modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida en al menos alrededor de 40 %. En otra modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida en al menos alrededor de 45 %. En otras modalidades, la secreción de IL-17 se ve inhibida en al menos alrededor de 50 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-17 se ve inhibida en al menos alrededor de 55 %. En otra modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida en al menos alrededor de 60 %. En una modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida en al menos alrededor de 65 %. En una modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida en al menos alrededor de 70 %. En otra modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida en al menos alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-17 se ve inhibida en al menos alrededor de 80 %. En otras modalidades, la secreción de IL-17 se ve inhibida en al menos alrededor de 85 %. En otra modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida en al menos alrededor de 90 %. En una modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida en al menos alrededor de 95 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-17 se ve inhibida en al menos alrededor de 98 %. En otra modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida en al menos alrededor de 99 %. En modalidades específicas, la secreción de IL-17 se ve inhibida en al menos alrededor de 25 % o 35 %, opcionalmente hasta alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la inhibición de la secreción de IL-17 se evalúa mediante métodos descritos en la presente. En otras modalidades, la inhibición de la secreción de IL-17 se evalúa mediante métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de IL-17 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-17 de una célula que no se encuentra en contacto con un anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-17 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-17 en una célula que se encuentra en contacto con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En determinadas modalidades, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de como

máximo alrededor de 40 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 30 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 20 nM. En una modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 10 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 5 nM. En una modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.75 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.5 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.05 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.01 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.001 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 50 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 40 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 30 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 20 nM. En una modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 10 nM. En una modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 5 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.75 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.5 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.05 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.01 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, la secreción de IL-17 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.001 nM. En algunas modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante los métodos descritos en la presente. En otras modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de IL-17 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-17 de una célula que no se encuentra en contacto con un anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-17 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-17 de una célula que se encuentra en contacto con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para inhibir la secreción de IFN-γ de una célula, que comprenden poner en contacto la célula con un anticuerpo que se une específicamente a PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1 humana o un epítopo de un ECD de PD-1 humana) como se proporciona en la presente. En una modalidad específica, la célula es un linfocito T. En determinadas modalidades, la célula entra en contacto con una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este como se describe en la presente. En determinadas modalidades, el anticuerpo es cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6.

En una modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida en al menos alrededor de 5 %. En algunas modalidades, la secreción de IFN-γ se ve inhibida en al menos alrededor de 10 %. En otra modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida en al menos alrededor de 15 %. En otras modalidades, la secreción de IFN-γ se ve inhibida en al menos alrededor de 20 %. En una modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida en al menos alrededor de 25 %. En otra modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida en al menos alrededor de 30 %. En algunas modalidades, la secreción de IFN-γ se ve inhibida en al menos alrededor de 35 %. En una modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida en al menos alrededor de 40 %. En otra modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida en al menos alrededor de 45 %. En otras modalidades, la secreción de IFN-γ se ve inhibida en al menos alrededor de 50 %. En algunas modalidades, la secreción de IFN-γ se ve inhibida en al menos alrededor de 55 %. En otra modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida en al menos alrededor de 60 %. En una modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida en al menos alrededor de 65 %. En una modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida en al menos alrededor de 70 %. En otra modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida en al menos alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la secreción de IFN-γ se ve inhibida en al menos alrededor de 80 %. En otras modalidades, la secreción de IFN-γ se ve inhibida en al menos alrededor de 85 %. En otra modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida en al menos alrededor de 90 %. En una modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida en al menos alrededor de 95 %. En algunas modalidades, la secreción de IFN-γ se ve inhibida en al menos alrededor de 98 %. En otra modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida en al menos alrededor de 99 %. En modalidades específicas, la secreción de IFN-γ se ve inhibida en al menos alrededor de 25 % o 35 %, opcionalmente hasta alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la inhibición de la secreción de IFN-γ se evalúa mediante métodos descritos en la presente. En otras modalidades, la inhibición de la secreción de IFN-γ se evalúa mediante métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con respecto a la secreción de IFN-γ de una célula que no se

encuentra en contacto con un anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con respecto a la secreción de IFN-γ de una célula que se encuentra en contacto con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En determinadas modalidades, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 40 nM. En otra modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 30 nM. En algunas modalidades, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 20 nM. En una modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 10 nM. En otra modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 5 nM. En una modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.75 nM. En otra modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.5 nM. En otras modalidades, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.05 nM. En otra modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.01 nM. En algunas modalidades, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.001 nM. En otra modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 50 nM. En otras modalidades, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 40 nM. En algunas modalidades, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 30 nM. En otra modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 20 nM. En una modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 10 nM. En una modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 5 nM. En otra modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.75 nM. En otras modalidades, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.5 nM. En otra modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.05 nM. En algunas modalidades, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.01 nM. En otra modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.001 nM. En algunas modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante los métodos descritos en la presente. En otras modalidades, el EC_{50} se evalúa

mediante métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con respecto a la secreción de IFN-γ de una célula que no se encuentra en contacto con un anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IFN-γ se ve inhibida con respecto a la secreción de IFN-γ de una célula que se encuentra en contacto con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para inhibir la secreción de IL-1 de una célula, que comprenden poner en contacto la célula con un anticuerpo que se une específicamente a PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1 humana o un epítopo de un ECD de PD-1 humana) como se proporciona en la presente. En una modalidad específica, la célula es un linfocito T. En determinadas modalidades, la célula entra en contacto con una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este como se describe en la presente. En determinadas modalidades, el anticuerpo es cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6.

En una modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida en al menos alrededor de 5 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-1 se ve inhibida en al menos alrededor de 10 %. En otra modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida en al menos alrededor de 15 %. En otras modalidades, la secreción de IL-1 se ve inhibida en al menos alrededor de 20 %. En una modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida en al menos alrededor de 25 %. En otra modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida en al menos alrededor de 30 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-1 se ve inhibida en al menos alrededor de 35 %. En una modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida en al menos alrededor de 40 %. En otra modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida en al menos alrededor de 45 %. En otras modalidades, la secreción de IL-1 se ve inhibida en al menos alrededor de 50 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-1 se ve inhibida en al menos alrededor de 55 %. En otra modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida en al menos alrededor de 60 %. En una modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida en al menos alrededor de 65 %. En una modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida en al menos alrededor de 70 %. En otra modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida en al menos alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-1 se ve inhibida en al menos alrededor de 80 %. En otras modalidades, la secreción de IL-1 se ve inhibida en al menos alrededor de 85 %. En otra modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida en al menos alrededor de 90 %. En una modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida en al menos alrededor de 95 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-1 se ve inhibida en al menos alrededor de 98 %. En otra modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida en al menos alrededor de 99 %. En

modalidades específicas, la secreción de IL-1 se ve inhibida en al menos alrededor de 25 % o 35 %, opcionalmente hasta alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la inhibición de la secreción de IL-1 se evalúa mediante métodos descritos en la presente. En otras modalidades, la inhibición de la secreción de IL-1 se evalúa mediante métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de IL-1 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-1 de una célula que no se encuentra en contacto con un anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-1 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-1 de una célula que se encuentra en contacto con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En determinadas modalidades, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 40 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 30 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 20 nM. En una modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 10 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 5 nM. En una modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.75 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.5 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.05 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.01 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.001 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 50 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 40 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 30 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 20 nM. En una modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 10 nM. En una modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 5 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.75 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.5 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.1 nM.

En una modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.05 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.01 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, la secreción de IL-1 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.001 nM. En algunas modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante los métodos descritos en la presente. En otras modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de IL-1 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-1 de una célula que no se encuentra en contacto con un anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-1 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-1 de una célula que se encuentra en contacto con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para inhibir la secreción de IL-6 de una célula, que comprenden poner en contacto la célula con un anticuerpo que se une específicamente a PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1 humana o un epítopo de un ECD de PD-1 humana) como se proporciona en la presente. En una modalidad específica, la célula es un linfocito T. En determinadas modalidades, la célula entra en contacto con una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este como se describe en la presente. En determinadas modalidades, el anticuerpo es cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6.

En una modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida en al menos alrededor de 5 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-6 se ve inhibida en al menos alrededor de 10 %. En otra modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida en al menos alrededor de 15 %. En otras modalidades, la secreción de IL-6 se ve inhibida en al menos alrededor de 20 %. En una modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida en al menos alrededor de 25 %. En otra modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida en al menos alrededor de 30 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-6 se ve inhibida en al menos alrededor de 35 %. En una modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida en al menos alrededor de 40 %. En otra modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida en al menos alrededor de 45 %. En otras modalidades, la secreción de IL-6 se ve inhibida en al menos alrededor de 50 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-6 se ve inhibida en al menos alrededor de 55 %. En otra modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida en al menos alrededor de 60 %. En una modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida en al menos alrededor de 65 %. En una modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida en al menos alrededor de 70 %. En otra modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida en al menos alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-6 se ve inhibida

en al menos alrededor de 80 %. En otras modalidades, la secreción de IL-6 se ve inhibida en al menos alrededor de 85 %. En otra modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida en al menos alrededor de 90 %. En una modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida en al menos alrededor de 95 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-6 se ve inhibida en al menos alrededor de 98 %. En otra modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida en al menos alrededor de 99 %. En modalidades específicas, la secreción de IL-6 se ve inhibida en al menos alrededor de 25 % o 35 %, opcionalmente hasta alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la inhibición de la secreción de IL-6 se evalúa mediante métodos descritos en la presente. En otras modalidades, la inhibición de la secreción de IL-6 se evalúa mediante métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MesoScale™ Discovery (MSD, por sus siglas en inglés). En una modalidad específica, la secreción de IL-6 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-6 de una célula que no se encuentra en contacto con un anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-6 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-6 de una célula que se encuentra en contacto con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1). En determinadas modalidades, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 40 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 30 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 20 nM. En una modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 10 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 5 nM. En una modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.75 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.5 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.05 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.01 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.001 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 50 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 40 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 30 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 20 nM. En una modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 10 nM. En una modalidad, la secreción

de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 5 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.75 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.5 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.05 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.01 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, la secreción de IL-6 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.001 nM. En algunas modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante los métodos descritos en la presente. En otras modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de IL-6 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-6 de una célula que no se encuentra en contacto con un anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-6 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-6 de una célula que se encuentra en contacto con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para inhibir la secreción de IL-12 de una célula, que comprenden poner en contacto la célula con un anticuerpo que se une específicamente a PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1 humana o un epítopo de un ECD de PD-1 humana) como se proporciona en la presente. En una modalidad específica, la célula es un linfocito T. En determinadas modalidades, la célula entra en contacto con una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este como se describe en la presente. En determinadas modalidades, el anticuerpo es cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6.

En una modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida en al menos alrededor de 5 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-12 se ve inhibida en al menos alrededor de 10 %. En otra modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida en al menos alrededor de 15 %. En otras modalidades, la secreción de IL-12 se ve inhibida en al menos alrededor de 20 %. En una modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida en al menos alrededor de 25 %. En otra modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida en al menos alrededor de 30 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-12 se ve inhibida en al menos alrededor de 35 %. En una modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida en al menos alrededor de 40 %. En otra modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida en al menos alrededor de 45 %. En otras modalidades, la secreción de IL-12 se ve inhibida en al menos alrededor

de 50 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-12 se ve inhibida en al menos alrededor de 55 %. En otra modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida en al menos alrededor de 60 %. En una modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida en al menos alrededor de 65 %. En una modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida en al menos alrededor de 70 %. En otra modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida en al menos alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-12 se ve inhibida en al menos alrededor de 80 %. En otras modalidades, la secreción de IL-12 se ve inhibida en al menos alrededor de 85 %. En otra modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida en al menos alrededor de 90 %. En una modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida en al menos alrededor de 95 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-12 se ve inhibida en al menos alrededor de 98 %. En otra modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida en al menos alrededor de 99 %. En modalidades específicas, la secreción de IL-12 se ve inhibida en al menos alrededor de 25 % o 35 %, opcionalmente hasta alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la inhibición de la secreción de IL-12 se evalúa mediante métodos descritos en la presente. En otras modalidades, la inhibición de la secreción de IL-12 se evalúa mediante métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de IL-12 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-12 de una célula que no se encuentra en contacto con un anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-12 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-12 en una célula que se encuentra en contacto con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En determinadas modalidades, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 40 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 30 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 20 nM. En una modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 10 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 5 nM. En una modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.75 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.5 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.05 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.01 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.001 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-12 se

ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 50 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 40 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 30 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 20 nM. En una modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 10 nM. En una modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 5 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.75 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.5 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.05 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.01 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, la secreción de IL-12 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.001 nM. En algunas modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante los métodos descritos en la presente. En otras modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de IL-12 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-12 de una célula que no se encuentra en contacto con un anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-12 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-12 en una célula que se encuentra en contacto con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para inhibir la secreción de IL-22 de una célula, que comprenden poner en contacto la célula con un anticuerpo que se une específicamente a PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1 humana o un epítopo de un ECD de PD-1 humana) como se proporciona en la presente. En una modalidad específica, la célula es un linfocito T. En determinadas modalidades, la célula entra en contacto con una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este como se describe en la presente. En determinadas modalidades, el anticuerpo es cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6.

En una modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida en al menos alrededor de 5 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-22 se ve inhibida en al menos alrededor de 10 %. En otra modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida en al menos alrededor de 15 %. En otras modalidades, la secreción de IL-22 se ve inhibida en al menos alrededor de 20 %. En una modalidad, la secreción

de IL-22 se ve inhibida en al menos alrededor de 25 %. En otra modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida en al menos alrededor de 30 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-22 se ve inhibida en al menos alrededor de 35 %. En una modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida en al menos alrededor de 40 %. En otra modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida en al menos alrededor de 45 %. En otras modalidades, la secreción de IL-22 se ve inhibida en al menos alrededor de 50 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-22 se ve inhibida en al menos alrededor de 55 %. En otra modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida en al menos alrededor de 60 %. En una modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida en al menos alrededor de 65 %. En una modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida en al menos alrededor de 70 %. En otra modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida en al menos alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-22 se ve inhibida en al menos alrededor de 80 %. En otras modalidades, la secreción de IL-22 se ve inhibida en al menos alrededor de 85 %. En otra modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida en al menos alrededor de 90 %. En una modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida en al menos alrededor de 95 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-22 se ve inhibida en al menos alrededor de 98 %. En otra modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida en al menos alrededor de 99 %. En modalidades específicas, la secreción de IL-22 se ve inhibida en al menos alrededor de 25 % o 35 %, opcionalmente hasta alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la inhibición de la secreción de IL-22 se evalúa mediante métodos descritos en la presente. En otras modalidades, la inhibición de la secreción de IL-22 se evalúa mediante métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de IL-22 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-22 de una célula que no se encuentra en contacto con un anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-22 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-22 de una célula que se encuentra en contacto con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En determinadas modalidades, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 40 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 30 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 20 nM. En una modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 10 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 5 nM. En una modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.75 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.5 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor

de 0.1 nM. En una modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.05 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.01 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.001 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 50 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 40 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 30 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 20 nM. En una modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 10 nM. En una modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 5 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.75 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.5 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.05 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.01 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, la secreción de IL-22 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.001 nM. En algunas modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante los métodos descritos en la presente. En otras modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de IL-22 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-22 de una célula que no se encuentra en contacto con un anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-22 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-22 de una célula que se encuentra en contacto con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para inhibir la secreción de IL-23 de una célula, que comprenden poner en contacto la célula con un anticuerpo que se une específicamente a PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1 humana o un epítopo de un ECD de PD-1 humana) como se proporciona en la presente. En una modalidad específica, la célula es un linfocito T. En determinadas modalidades, la célula entra en contacto con una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este como se describe en la presente. En determinadas modalidades, el anticuerpo es cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3,

PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6.

En una modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida en al menos alrededor de 5 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-23 se ve inhibida en al menos alrededor de 10 %. En otra modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida en al menos alrededor de 15 %. En otras modalidades, la secreción de IL-23 se ve inhibida en al menos alrededor de 20 %. En una modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida en al menos alrededor de 25 %. En otra modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida en al menos alrededor de 30 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-23 se ve inhibida en al menos alrededor de 35 %. En una modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida en al menos alrededor de 40 %. En otra modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida en al menos alrededor de 45 %. En otras modalidades, la secreción de IL-23 se ve inhibida en al menos alrededor de 50 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-23 se ve inhibida en al menos alrededor de 55 %. En otra modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida en al menos alrededor de 60 %. En una modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida en al menos alrededor de 65 %. En una modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida en al menos alrededor de 70 %. En otra modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida en al menos alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-23 se ve inhibida en al menos alrededor de 80 %. En otras modalidades, la secreción de IL-23 se ve inhibida en al menos alrededor de 85 %. En otra modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida en al menos alrededor de 90 %. En una modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida en al menos alrededor de 95 %. En algunas modalidades, la secreción de IL-23 se ve inhibida en al menos alrededor de 98 %. En otra modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida en al menos alrededor de 99 %. En modalidades específicas, la secreción de IL-23 se ve inhibida en al menos alrededor de 25 % o 35 %, opcionalmente hasta alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la inhibición de la secreción de IL-23 se evalúa mediante métodos descritos en la presente. En otras modalidades, la inhibición de la secreción de IL-23 se evalúa mediante métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de IL-23 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-23 de una célula que no se encuentra en contacto con un anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-23 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-23 de una célula que se encuentra en contacto con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En determinadas modalidades, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 40 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 30 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 20 nM. En una modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 10 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-

23 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 5 nM. En una modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.75 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.5 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.05 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.01 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.001 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 50 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 40 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 30 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 20 nM. En una modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 10 nM. En una modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 5 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.75 nM. En otras modalidades, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.5 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.05 nM. En algunas modalidades, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.01 nM. En otra modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, la secreción de IL-23 se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.001 nM. En algunas modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante los métodos descritos en la presente. En otras modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de IL-23 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-23 de una célula que no se encuentra en contacto con un anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-23 se ve inhibida con respecto a la secreción de IL-23 de una célula que se encuentra en contacto con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para inhibir la secreción de GM-CSF de una célula, que comprenden poner en contacto la célula con un anticuerpo que se une específicamente a PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1 humana o un epítopo de un ECD de PD-1 humana) como se proporciona en la presente. En una modalidad específica, la célula es un linfocito

T. En determinadas modalidades, la célula entra en contacto con una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este como se describe en la presente. En determinadas modalidades, el anticuerpo es cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6.

En una modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida en al menos alrededor de 5 %. En algunas modalidades, la secreción de GM-CSF se ve inhibida en al menos alrededor de 10 %. En otra modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida en al menos alrededor de 15 %. En otras modalidades, la secreción de GM-CSF se ve inhibida en al menos alrededor de 20 %. En una modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida en al menos alrededor de 25 %. En otra modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida en al menos alrededor de 30 %. En algunas modalidades, la secreción de GM-CSF se ve inhibida en al menos alrededor de 35 %. En una modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida en al menos alrededor de 40 %. En otra modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida en al menos alrededor de 45 %. En otras modalidades, la secreción de GM-CSF se ve inhibida en al menos alrededor de 50 %. En algunas modalidades, la secreción de GM-CSF se ve inhibida en al menos alrededor de 55 %. En otra modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida en al menos alrededor de 60 %. En una modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida en al menos alrededor de 65 %. En una modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida en al menos alrededor de 70 %. En otra modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida en al menos alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la secreción de GM-CSF se ve inhibida en al menos alrededor de 80 %. En otras modalidades, la secreción de GM-CSF se ve inhibida en al menos alrededor de 85 %. En otra modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida en al menos alrededor de 90%. En una modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida en al menos alrededor de 95%. En algunas modalidades, la secreción de GM-CSF se ve inhibida en al menos alrededor de 98 %. En otra modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida en al menos alrededor de 99 %. En modalidades específicas, la secreción de GM-CSF se ve inhibida en al menos alrededor de 25 % o 35 %, opcionalmente hasta alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la inhibición de la secreción de GM-CSF se evalúa mediante métodos descritos en la presente. En otras modalidades, la inhibición de la secreción de GM-CSF se evalúa mediante métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MesoScale™ Discovery (MSD, por sus siglas en inglés). En una modalidad específica, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con respecto a la secreción de GM-CSF de una célula que no se encuentra en contacto con un anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida con respecto a la secreción de GM-CSF de una

célula que se encuentra en contacto con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En determinadas modalidades, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 40 nM. En otra modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 30 nM. En algunas modalidades, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 20 nM. En una modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 10 nM. En otra modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 5 nM. En una modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.75 nM. En otra modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.5 nM. En otras modalidades, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.05 nM. En otra modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.01 nM. En algunas modalidades, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.001 nM. En otra modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 50 nM. En otras modalidades, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 40 nM. En algunas modalidades, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 30 nM. En otra modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 20 nM. En una modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 10 nM. En una modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 5 nM. En otra modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.75 nM. En otras modalidades, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.5 nM. En otra modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.05 nM. En algunas modalidades, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.01 nM. En otra modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.001 nM. En algunas modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante los métodos descritos en la presente. En otras modalidades, el EC_{50} se

evalúa mediante métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de GM-CSF se ve inhibida con respecto a la secreción de GM-CSF de una célula que no se encuentra en contacto con un anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de IL-2 se ve inhibida con respecto a la secreción de GM-CSF de una célula que se encuentra en contacto con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para inhibir la secreción de TNF-α de una célula, que comprenden poner en contacto la célula con un anticuerpo que se une específicamente a PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1 humana o un epítopo de un ECD de PD-1 humana) como se proporciona en la presente. En una modalidad específica, la célula es un linfocito T. En determinadas modalidades, la célula entra en contacto con una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este como se describe en la presente. En determinadas modalidades, el anticuerpo es cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6.

En una modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida en al menos alrededor de 5 %. En algunas modalidades, la secreción de TNF-α se ve inhibida en al menos alrededor de 10 %. En otra modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida en al menos alrededor de 15 %. En otras modalidades, la secreción de TNF-α se ve inhibida en al menos alrededor de 20 %. En una modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida en al menos alrededor de 25 %. En otra modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida en al menos alrededor de 30 %. En algunas modalidades, la secreción de TNF-α se ve inhibida en al menos alrededor de 35 %. En una modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida en al menos alrededor de 40 %. En otra modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida en al menos alrededor de 45 %. En otras modalidades, la secreción de TNF-α se ve inhibida en al menos alrededor de 50 %. En algunas modalidades, la secreción de TNF-α se ve inhibida en al menos alrededor de 55 %. En otra modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida en al menos alrededor de 60 %. En una modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida en al menos alrededor de 65 %. En una modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida en al menos alrededor de 70 %. En otra modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida en al menos alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la secreción de TNF-α se ve inhibida en al menos alrededor de 80 %. En otras modalidades, la secreción de TNF-α se ve inhibida en al menos alrededor de 85 %. En otra modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida en al menos alrededor de 90 %. En una modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida en al menos alrededor de 95 %. En algunas modalidades, la secreción de TNF-α se ve inhibida en al menos alrededor de 98 %. En otra modalidad, la secreción

de TNF-α se ve inhibida en al menos alrededor de 99 %. En modalidades específicas, la secreción de TNF-α se ve inhibida en al menos alrededor de 25 % o 35 %, opcionalmente hasta alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la inhibición de la secreción de TNF-α se evalúa mediante métodos descritos en la presente. En otras modalidades, la inhibición de la secreción de TNF-α se evalúa mediante métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de TNF-α se ve inhibida con respecto a la secreción de TNF-α de una célula que no se encuentra en contacto con un anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de TNF-α se ve inhibida con respecto a la secreción de TNF-α de una célula que se encuentra en contacto con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En determinadas modalidades, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 50 nM. En otras modalidades, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 40 nM. En otra modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 30 nM. En algunas modalidades, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 20 nM. En una modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 10 nM. En otra modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 5 nM. En una modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.75 nM. En otra modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.5 nM. En otras modalidades, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.05 nM. En otra modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.01 nM. En algunas modalidades, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de como máximo alrededor de 0.001 nM. En otra modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 50 nM. En otras modalidades, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 40 nM. En algunas modalidades, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 30 nM. En otra modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 20 nM. En una modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 10 nM. En una modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 5 nM. En otra modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 1 nM. En algunas modalidades, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.75 nM. En otras modalidades, la secreción de TNF-α se ve

inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.5 nM. En otra modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.1 nM. En una modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.05 nM. En algunas modalidades, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.01 nM. En otra modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.005 nM. En una modalidad, la secreción de TNF-α se ve inhibida con un EC_{50} de al menos alrededor de 0.001 nM. En algunas modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante los métodos descritos en la presente. En otras modalidades, el EC_{50} se evalúa mediante métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo multiplexado MSD). En una modalidad específica, la secreción de TNF-α se ve inhibida con respecto a la secreción de TNF-α de una célula que no se encuentra en contacto con un anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la secreción de TNF-α se ve inhibida con respecto a la secreción de TNF-α de una célula que se encuentra en contacto con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para regular por disminución la expresión de PD-1 en una célula, que comprenden poner en contacto la célula con un anticuerpo que se une específicamente a PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1 humana o un epítopo de un ECD de PD-1 humana) como se proporciona en la presente. En una modalidad específica, la célula es un linfocito T. En determinadas modalidades, la célula entra en contacto con una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este como se describe en la presente. En determinadas modalidades, el anticuerpo es cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo que comprende CDR de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6).

En una modalidad, la expresión de PD-1 se regula por disminución en al menos alrededor de 5 %. En una modalidad, la expresión de PD-1 se regula por disminución en al menos alrededor de 10%. En otra modalidad, la expresión de PD-1 se regula por disminución en al menos alrededor de 15 %. En algunas modalidades, la expresión de PD-1 se regula por disminución en al menos alrededor de 20 %. En otras modalidades, la expresión de PD-1 se regula por disminución en al menos alrededor de 25 %. En otra modalidad, la expresión de PD-1 se regula por disminución en al menos alrededor de 30 %. En una modalidad, la expresión de PD-1 se regula por disminución en al menos alrededor de 35 %. En algunas modalidades, la expresión de PD-1 se regula por disminución en al menos alrededor de 40 %. En otra modalidad, la expresión de PD-1 se regula por disminución en al menos alrededor de 45 %. En una modalidad, la expresión de PD-1 se regula por disminución en al menos alrededor de 50 %. En otras modalidades, la expresión de PD-1 se regula por disminución en al menos alrededor de 55 %. En otra modalidad, la expresión de PD-1 se regula por disminución en al

menos alrededor de 60 %. En algunas modalidades, la expresión de PD-1 se regula por disminución en al menos alrededor de 65 %. En una modalidad, la expresión de PD-1 se regula por disminución en al menos alrededor de 70 %. En otra modalidad, la expresión de PD-1 se regula por disminución en al menos alrededor de 75 %. En una modalidad, la expresión de PD-1 se regula por disminución en al menos alrededor de 80 %. En algunas modalidades, la expresión de PD-1 se regula por disminución en al menos alrededor de 85 %. En otra modalidad, la expresión de PD-1 se regula por disminución en al menos alrededor de 90 %. En otras modalidades, la expresión de PD-1 se regula por disminución en al menos alrededor de 95 %. En una modalidad, la expresión de PD-1 se regula por disminución en al menos alrededor de 98 %. En otra modalidad, la expresión de PD-1 se regula por disminución en al menos alrededor de 99 %. En modalidades específicas, los anticuerpos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente se unen específicamente a PD-1 y regula por disminución la expresión de PD-1 en al menos alrededor de 25 % a 35 %, opcionalmente hasta alrededor de 75 %. En algunas modalidades, la regulación por disminución de la expresión de PD-1 se evalúa mediante métodos descritos en la presente. En otra modalidad, la disminución de la expresión de PD-1 se evalúa mediante métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, citometría de flujo, transferencia Western, transferencia Northern o RT-PCR). En una modalidad específica, la disminución de la expresión de PD-1 se evalúa mediante citometría de flujo. En otra modalidad, la disminución de la expresión de PD-1 se evalúa mediante transferencia Western. En aun otra modalidad, la disminución de la expresión de PD-1 se evalúa mediante transferencia Northern. En aun otra modalidad, la disminución de la expresión de PD-1 se evalúa mediante RT-PCR. En una modalidad específica, la expresión de PD-1 se regula por disminución con respecto a la expresión de PD-1 en una célula que no entra en contacto con un anticuerpo anti-PD-1. En otras modalidades, la expresión de PD-1 se regula por disminución con respecto a la expresión de PD-1 en una célula que entró en contacto con un anticuerpo no relacionado (por ejemplo, un anticuerpo que no se une específicamente a PD-1).

En una modalidad, se proporciona en la presente un método de regulación de la expresión de PD-1 en la superficie de un linfocito T que comprende poner en contacto el linfocito T con una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente. En una modalidad, el porcentaje máximo de regulación por disminución de la expresión de PD-1 mediante el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es al menos alrededor de 10 %. En una modalidad, el porcentaje máximo de regulación por disminución de la expresión de PD-1 mediante el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es al menos alrededor de 20 %. En una modalidad, el porcentaje máximo de regulación por disminución de la expresión de PD-1 mediante el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es al menos alrededor de 30 %. En una modalidad, el porcentaje máximo de regulación por

disminución de la expresión de PD-1 mediante el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es al menos alrededor de 40 %. En una modalidad, el porcentaje máximo de regulación por disminución de la expresión de PD-1 mediante el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es al menos alrededor de 45 %. En una modalidad, el porcentaje máximo de regulación por disminución de la expresión de PD-1 mediante el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es al menos alrededor de 50 %. En una modalidad, el porcentaje máximo de regulación por disminución de la expresión de PD-1 mediante el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es al menos alrededor de 55 %. En una modalidad, el porcentaje máximo de regulación por disminución de la expresión de PD-1 mediante el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es al menos alrededor de 60 %. En una modalidad, el porcentaje máximo de regulación por disminución de la expresión de PD-1 mediante el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es al menos alrededor de 65 %. En una modalidad, el porcentaje máximo de regulación por disminución de la expresión de PD-1 mediante el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es al menos alrededor de 70 %. En una modalidad, el porcentaje máximo de regulación por disminución de la expresión de PD-1 mediante el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es al menos alrededor de 75 %. En una modalidad, el porcentaje máximo de regulación por disminución de la expresión de PD-1 mediante el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es al menos alrededor de 80 %. En una modalidad, el porcentaje máximo de regulación por disminución de la expresión de PD-1 mediante el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es al menos alrededor de 85 %. En una modalidad, el porcentaje máximo de regulación por disminución de la expresión de PD-1 mediante el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es al menos alrededor de 90 %. En una modalidad, el porcentaje máximo de regulación por disminución de la expresión de PD-1 mediante el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es al menos alrededor de 95 %. En una modalidad, el porcentaje máximo de regulación por disminución de la expresión de PD-1 mediante el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es al menos alrededor de 100 %.

En determinadas modalidades, la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en la superficie de linfocitos T ocurre tan temprano como 4 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este. En otras modalidades, la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en la superficie de linfocitos T ocurre tan temprano como 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 14 horas, 16 horas, 18 horas, 20 horas o 22 horas luego de entrar en contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este. En una modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 4 horas luego del contacto. En una modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 6 horas luego del contacto. En otra modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 8 horas luego del contacto. En

otras modalidades, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 10 horas luego del contacto. En algunas modalidades, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 12 horas luego del contacto. En una modalidad, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 14 horas luego del contacto. En otra modalidad, la disminución ocurre tan temprano como 16 horas luego del contacto. En algunas modalidades, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 18 horas luego del contacto. En otras modalidades, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 20 horas luego del contacto. En otras modalidades, la regulación por disminución ocurre tan temprano como 22 horas luego del contacto. En aun otras modalidades, la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en la superficie de linfocitos T ocurre tan temprano como 24 horas luego del contacto con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este.

En una modalidad, la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en la superficie del linfocito T ocurre antes que la inhibición de citosina. En otra modalidad, la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en la superficie del linfocito T ocurre al mismo tiempo que la inhibición de citosina. En aun otra modalidad, la regulación por disminución de la expresión de PD-1 en la superficie del linfocito T sucede después de la inhibición de citosina. En determinadas modalidades, la citosina es IL-2, IL-17, IFN-γ, o cualquier combinación de estos. En una modalidad, la citosina es IL-2. En otra modalidad, la citosina es IL-17. En otras modalidades, la citosina es IFN-γ. En determinadas modalidades, la citosina se selecciona del grupo que consiste en IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, GM-CSF, IFN-γ y TNF-α. En determinadas modalidades, la citosina es IL-1. En otras modalidades, la citosina es IL-6. En aun otras modalidades, la citosina es IL-12. En aun otras modalidades, la citosina es IL-22. En determinadas modalidades, la citosina es IL-23. En algunas modalidades, la citosina es GM-CSF. En otras modalidades, la citosina es TNF-α. También se contemplan otras combinaciones de dos, tres o más de las citosinas mencionadas anteriormente.

En otros aspectos, los anticuerpos anti-PD-1 y fragmentos de estos de la presente descripción son útiles para la detección de la presencia de PD-1 en una muestra biológica. Dichos anticuerpos anti-PD-1 pueden incluir aquellos que se unen a PD-1 humana y/o de cynomolgus, pero que no inducen la actividad de señalización de PD-1. Tal como se usa en la presente, el término “detectar” abarca la detección cuantitativa o cualitativa. En determinadas modalidades, una muestra biológica comprende fluido corporal, una célula o un tejido.

5.5 Composiciones farmacéuticas

En un aspecto, la presente descripción proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un anticuerpo anti-PD-1 de la presente descripción. En algunas modalidades, una composición farmacéutica comprende 1) un anticuerpo anti-PD-1 y 2) un portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo se preparan para almacenamiento mediante la mezcla del anticuerpo que tiene el grado deseado de pureza con portadores, excipientes o estabilizadores fisiológicamente aceptables opcionales (ver, por ejemplo, Remington, Remington's Pharmaceutical Sciences (18.ª ed. 1980)) en forma de soluciones acuosas o liofilizadas u otras formas secas.

Los anticuerpos de la presente descripción pueden formularse en cualquier forma adecuada para la administración a una célula/tejido objetivo, por ejemplo, como microcápsulas o macroemulsiones (Remington, *supra*; Park *et ál.*, 2005, Molecules 10:146-61; Malik *et ál.*, 2007, Curr. Drug. Deliv. 4:141-51), como formulaciones de liberación sostenida (Putney y Burke, 1998, Nature Biotechnol. 16:153-57), o en liposomas (Maclean *et al.*, 1997, Int. J. Oncol. 11:325-32; Kontermann, 2006, Curr. Opin. Mol. Ther. 8:39-45).

Un anticuerpo de una formulación farmacéutica proporcionado en la presente también puede estar atrapado en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacilato), respectivamente; en sistemas coloidales de liberación de fármaco (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se describen, por ejemplo, en Remington, *supra*.

Se conocen diversas composiciones y sistemas de administración y pueden usarse con un anticuerpo que se une a PD-1 como se describe en la presente, que incluye, de forma no taxativa, la encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capaces de expresar el anticuerpo, endocitosis mediada por el receptor (ver, por ejemplo, Wu y Wu, 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-32), construcción de un ácido nucleico como parte de un vector retroviral u otro vector, etc. En otra modalidad, una composición puede proporcionarse como un sistema de liberación controlada o liberación sostenida. En una modalidad, puede usarse una bomba para lograr una liberación controlada o sostenida (ver, por ejemplo, Langer, *supra*; Sefton, 1987, Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201-40; Buchwald *et ál.*, 1980, Surgery 88:507-16; y Saudek *et ál.*, 1989, N. Engl. J. Med. 321:569-74). En otra modalidad, pueden usarse materiales poliméricos para lograr una liberación controlada o sostenida de un agente profiláctico o terapéutico (por ejemplo, un anticuerpo que se une a PD-1 como se describe en la presente) o una composición de la invención (ver, por ejemplo, Medical Applications of Controlled Release (Langer y Wise eds., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen y Ball eds., 1984); Ranger y Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61-126; Levy *et ál*., 1985, Science 228:190-92; During *et ál.*, 1989, Ann. Neurol. 25:351-56; Howard *et ál.*, 1989, J. Neurosurg. 71:105-12; patentes estadounidenses n.º 5,679,377; 5,916,597; 5,912,015; 5,989,463; y 5,128,326; publicaciones PCT

n.º WO 99/15154 y WO 99/20253). Los ejemplos de polímeros utilizados en las formulaciones de liberación incluyen, de forma no taxativa, poli(2-hidroxi etil metacrilato), poli(metil metacrilato), poli(ácido acrílico), poli(etilen-co-vinil acetato), poli(ácido metacrílico), poliglicólidos (PLG), polianhídridos, poli(N-vinil pirrolidona), poli(vinil alcohol), poliacrilamida, poli(etilen glicol), polilactidas (PLA), poli(lactida-co-glicólidos) (PLGA), y poliortoésteres. En una modalidad, el polímero utilizado en una formulación de liberación sostenida es inerte, libre de impurezas lixiviadas, estables cuando se almacenan, estériles y biodegradables.

En aun otra modalidad, un sistema de liberación controlada o sostenida puede colocarse en proximidad a un tejido objetivo particular, por ejemplo, los pasajes nasales o pulmones, por lo que se necesita solamente de una fracción de dosis sistémica (ver, por ejemplo, Goodson, Medical Applications of Controlled Release tomo 2, 115-38 (1984)). Se tratan los sistemas de liberación controlada, por ejemplo, en Langer, 1990, Science 249:1527-33. Cualquier técnica conocida por un experto en la técnica puede usarse para producir formulaciones de liberación sostenida que comprenden uno o más anticuerpos que se unen a PD-1 como se describen en la presente (ver, por ejemplo, patente estadounidense n.º 4,526,938, publicación PCT n.º WO 91/05548 y WO 96/20698, Ning *et ál.*, 1996, Radiotherapy & Oncology 39:179-89; Song *et ál.*, 1995, PDA J. of Pharma. Sci. & Tech. 50:372-97; Cleek *et ál.*, 1997, Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-54; y Lam *et ál.*, 1997, Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-60).

En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que se une a PD-1, que incluye un polipéptido PD-1, un fragmento de polipéptido PD-1, un péptido PD-1 o un epítopo de PD-1. En determinadas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden los anticuerpos que se unen a PD-1 humano y/o cynomolgus. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que no se unen a PD-1 de roedor (por ejemplo, PD-1 de ratón). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden los anticuerpos que se unen a PD-1 humano. En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden los anticuerpos que se unen a PD-1 cynomolgus. En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden los anticuerpos que se unen a PD-1 humano y PD-1 cynomolgus. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que se unen a PD-1 humano y que no se unen a PD-1 de roedor (por ejemplo, un PD-1 de ratón). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que se unen a PD-1 cynomolgus y que no se unen a PD-1 de roedor (por ejemplo, un PD-1 de ratón). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden

anticuerpos que se unen a PD-1 humano, que se unen a PD-1 de cynomolgus y que no se unen a PD-1 de roedor (por ejemplo, un PD-1 de ratón). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que no bloquean la unión de PD-L1 a un polipéptido PD-1. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que no bloquean la unión de PD-L2 a un polipéptido PD-1. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que no bloquean la unión de PD-L1 o PD-L2 a un polipéptido PD-1. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas comprenden proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos humanizados (por ejemplo, que comprende regiones constantes humanas) que se unen a PD-1, que incluye un polipéptido PD-1, un fragmento de polipéptido PD-1, un péptido PD-1 o un epítopo de PD1. En determinadas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que comprenden una región VH, una región VL, una CDR1 de VH, una CDR2 de VH, una CDR3 de VH, una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y/o una CDR3 de VL de cualquiera de los anticuerpos monoclonales murinos de una formulación farmacéutica proporcionados en la presente, tal como una secuencia de aminoácidos representada en las **Tablas 1-6**. Por consiguiente, en algunas modalidades, el anticuerpo aislado o fragmento funcional de este de una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una, dos y/o tres CDR de cadena pesada y/o una, dos y/o tres CDR de cadena ligera de: (a) el anticuerpo PD1AB-1, (b) el anticuerpo PD1AB-2, (c) el anticuerpo PD1AB-3, (d) el anticuerpo PD1AB-4, (e) el anticuerpo PD1AB-5 o (f) el anticuerpo PD1AB-6, como se muestra en las **Tablas 1-2**.

En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende o consiste en seis CDR, por ejemplo, CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y/o CDR3 de VL identificadas en las **Tablas 1-2**. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que puede comprender menos de seis CDR. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende o consiste en una, dos, tres, cuatro o cinco CDR seleccionadas del grupo que consiste en CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y/o CDR3 de VL identificadas en las **Tablas 1-2**. En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo comprende o consiste en una, dos, tres, cuatro o cinco CDR seleccionadas del grupo que consiste en CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y/o CDR3 de VL del anticuerpo monoclonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) el anticuerpo PD1AB-1, (b) el anticuerpo PD1AB-2, (c) el anticuerpo PD1AB-3, (d) el anticuerpo PD1AB-4, (e) el anticuerpo PD1AB-5 y (f) el anticuerpo

PD1AB-6, descritos en la presente. Por consiguiente, en algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende o consiste en una, dos, tres, cuatro o cinco CDR de cualquiera de las CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y/o CDR3 de VL identificadas en las **Tablas 1-2**.

En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una o más (por ejemplo, una, dos o tres) CDR de VH enumeradas en la **Tabla 2**. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que comprenden una o más (por ejemplo, una, dos o tres) CDR de VL enumeradas en la **Tabla 1**. En aun otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que comprenden una o más (por ejemplo, una, dos o tres) CDR de VH enumeradas en la **Tabla 2** y una o más CDR de VL enumeradas en la **Tabla 1.** Por consiguiente, en algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que comprenden una CDR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:4. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que comprenden una CDR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:5. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que comprenden una CDR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que comprenden una CDR1 de VH y/o una CDR2 de VH y/o una CDR3 de VH independientemente seleccionada de cualquiera de la o las secuencias de aminoácidos de CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH como se representa en la **Tabla 2**. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que comprenden una CDR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:1 y 7. En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que comprenden una CDR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:2. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que comprenden una CDR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:3. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden anticuerpos que comprenden una CDR1 de VL y/o una CDR2 de VL y/o una CDR3 de VL independientemente seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de CDR1 de VL, CDR2 de VL, CDR3 de VL como se representa en la **Tabla 1**.

En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende: (1) una CDR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4; (2) una CDR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5; y (3) una CDR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6; y una región de VL que comprende: (1) una CDR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1; (2) una CDR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2; y (3) una CDR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende: (1) una CDR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4; (2) una CDR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5; y (3) una CDR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6; y una región de VL que comprende: (1) una CDR1 de VL que tiene un aminoácido de SEQ ID NO:7; (2) una CDR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2; y (3) una CDR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende: (1) una CDR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4; (2) una CDR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5; y (3) una CDR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VL que comprende: (1) una CDR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1; (2) una CDR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2; y (3) una CDR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VL que comprende: (1) una CDR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7; (2) una CDR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2; y (3) una CDR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3.

En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionados en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una o más (por ejemplo, una, dos o tres) CDR de VH y una o más (por ejemplo, una, dos o tres) CDR de VL enumeradas en las **Tablas 1-2**. En modalidades particulares, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4) y una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en

la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5) y una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5) y una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas

en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR1 de VL

(SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una

CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR1 de VH (SEQ ID NO:4), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR2 de VH (SEQ ID NO:5), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una CDR3 de VH (SEQ ID NO:6), una CDR1 de VL (SEQ ID NO:1 o 7), una CDR2 de VL (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de VL (SEQ ID NO:3). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende cualquier combinación de las CDR de VH y las CDR de VL enumeradas en las **Tablas 1-2**.

En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende CDR descritas en la presente que incluyen secuencias de consenso derivadas de grupos de anticuerpos relacionados (ver, por ejemplo, **Tablas 1-2**).

En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo (o fragmento funcional de este) que comprende además una, dos, tres y/o cuatro FR de cadena pesada y/o una, dos, tres y/o cuatro FR de cadena ligera de: (a) el anticuerpo PD1AB-1, (b) el anticuerpo PD1AB-2, (c) el anticuerpo PD1AB-3, (d) el anticuerpo PD1AB-4, (e) el anticuerpo PD1AB-5 o (f) el anticuerpo PD1AB-6, como se muestra en las **Tablas 3-4**.

En determinadas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo (o fragmento funcional de este) que comprende adicionalmente una, dos, tres y/o cuatro FR de cadena pesada de: (a) el anticuerpo PD1AB-1, (b) el anticuerpo PD1AB-2, (c) el anticuerpo PD1AB-3, (d) el anticuerpo PD1AB-4, (e) el anticuerpo PD1AB-5 o (f) el anticuerpo PD1AB-6, como se muestra en la **Tabla 4**. En algunas modalidades, la o las FR de cadena pesada del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-1. En algunas modalidades, la o las FR de cadena pesada del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-2. En otras modalidades, la o las FR

de cadena pesada del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-3. En determinadas modalidades, la o las FR de cadena pesada del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-4. En otras modalidades, la o las FR de cadena pesada del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-5. En otra modalidad, la o las FR de cadena pesada del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-6.

En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo (o fragmento funcional de este) que comprende adicionalmente una, dos, tres y/o cuatro FR de cadena ligera de: (a) el anticuerpo PD1AB-1, (b) el anticuerpo PD1AB-2, (c) el anticuerpo PD1AB-3, (d) el anticuerpo PD1AB-4, (e) el anticuerpo PD1AB-5 o (f) el anticuerpo PD1AB-6, como se muestra en la **Tabla 3**. En algunas modalidades, la o las FR de cadena ligera del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-1. En algunas modalidades, la o las FR de cadena ligera del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-2. En otras modalidades, la o las FR de cadena ligera del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-3. En determinadas modalidades, la o las FR de cadena ligera del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-4. En otras modalidades, la o las FR de cadena ligera del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-5. En otra modalidad, la o las FR de cadena ligera del anticuerpo son del anticuerpo PD1AB-6.

En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS:19 y 24; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:21 y 23; y/o (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22. En determinadas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende: (1) una FR1 de VH que tiene un aminoácido de SEQ ID NOS:19; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21; y/o (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22. En determinadas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23; y/o (4) una FR4 de VH que una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22. En determinadas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; y/o (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos

de SEQ ID NO:21; (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22. En determinadas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23; y/o (4) una FR4 de VH que una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22. En modalidades específicas, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende la totalidad de las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH mencionadas anteriormente.

Por consiguiente, en algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo humanizado que comprende una región VH que incluye una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOS:19 y 24. En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo humanizado que comprende una región VH que incluye una FR1 de VH que tienen una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:19. En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo humanizado que comprende una región VH que incluye una FR1 de VH que tienen una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:24. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo humanizado que comprende una región VH que incluye una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo humanizado que comprende una región VH que incluye una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOS:21 y 23. En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo humanizado que comprende una región VH que incluye una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:21. En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo humanizado que comprende una región VH que incluye una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:23. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo humanizado que comprende una región VH que incluye una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:22.

En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VL que comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia

de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:16 y 18; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VL que comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VL que comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17.

Por consiguiente, en algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo humanizado que comprende una región VL que incluye una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:14. En determinadas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo humanizado que comprende una región VL que incluye una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:15. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo humanizado que comprende una región VL que incluye una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOS:16 y 18. En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo humanizado que comprende una región VL que incluye una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:16. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo humanizado que comprende una región VL que incluye una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18. En aun otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo humanizado que comprende una región VL que incluye una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:17.

En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH y una región VL, donde la región VH comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS:19 y 24; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del

grupo que consiste en SEQ ID NO:21 y 23; y/o (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22; y donde la región VL comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:16 y 18; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende la totalidad de las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH mencionadas anteriormente. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VL que comprende la totalidad de las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL mencionadas anteriormente. En aun otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente, y una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente.

En determinadas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH y una región VL, donde la región VH comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:19; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21; y/o (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22; y donde la región VL comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende la totalidad de las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH mencionadas anteriormente. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VL que comprende la totalidad de las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL mencionadas anteriormente. En aun otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente, y una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente.

En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH y una región VL, donde la región VH comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:19; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21; y/o (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22; y donde la región VL comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende la totalidad de las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH mencionadas anteriormente. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VL que comprende la totalidad de las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL mencionadas anteriormente. En aun otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente, y una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH y una región VL, donde la región VH comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:19; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23; y/o (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22; y donde la región VL comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende la totalidad de las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH mencionadas anteriormente. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VL que comprende la totalidad de las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL mencionadas anteriormente. En aun otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden

un anticuerpo que comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente, y una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH y una región VL, donde la región VH comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:19; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23; y/o (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22; y donde la región VL comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende la totalidad de las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH mencionadas anteriormente. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VL que comprende la totalidad de las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL mencionadas anteriormente. En aun otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente, y una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente. En determinadas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH y una región VL, donde la región VH comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:24; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21; y/o (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22; y donde la región VL comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende la totalidad de las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH mencionadas anteriormente. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente

comprenden un anticuerpo que comprende una región VL que comprende la totalidad de las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL mencionadas anteriormente. En aun otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente, y una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH y una región VL, donde la región VH comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:24; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21; y/o (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22; y donde la región VL comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende la totalidad de las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH mencionadas anteriormente. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VL que comprende la totalidad de las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL mencionadas anteriormente. En aun otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente, y una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH y una región VL, donde la región VH comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:24; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23; y/o (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22; y donde la región VL comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas

en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende la totalidad de las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH mencionadas anteriormente. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VL que comprende la totalidad de las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL mencionadas anteriormente. En aun otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente, y una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente. En determinadas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH y una región VL, donde la región VH comprende: (1) una FR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:24; (2) una FR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; (3) una FR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23; y/o (4) una FR4 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22; y donde la región VL comprende: (1) una FR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS:14; (2) una FR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (3) una FR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18; y/o (4) una FR4 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende la totalidad de las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH mencionadas anteriormente. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VL que comprende la totalidad de las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL mencionadas anteriormente. En aun otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende las cuatro FR1 de VH, FR2 de VH, FR3 de VH y FR4 de VH a las que se hizo referencia anteriormente, y una región VL que comprende las cuatro FR1 de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL a las que se hizo referencia anteriormente. Las formulaciones farmacéuticas proporcionados en la presente, en determinadas modalidades, comprenden un anticuerpo que comprende una o más (por ejemplo, una, dos, tres o cuatro) FR de VH y una o más (por ejemplo, una, dos, tres o cuatro) FR de VL enumeradas en las **Tablas 3-4**. En particular, en algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID

NO:19 o 24) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o18). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o18). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID

NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2

de VH (SEQ ID NO:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que

comprende una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otras modalidades, las

diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR1 de VH (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO: 16 o 18). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones

farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un

anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL

(SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR1 de VH (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR1 de VH (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL

(SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR1 de VL (SEQ ID NO:14). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de

VH (SEQ ID NO:22) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR2 de VH (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2

de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que

comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones

farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad,

las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL

(SEQ ID NO:14) y una FR2 de VL (SEQ ID NO:15). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una

FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un

anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15) y una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID

NO:15) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR1 de VH (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR1 de VH (SEQ ID NO:19 o 24), FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22), una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una FR2 de VH (SEQ ID NO:20), una FR3 de VH (SEQ ID NO:21 o 23), una FR4 de VH (SEQ ID NO:22) una FR1 de VL (SEQ ID NO:14), una FR2 de VL (SEQ ID NO:15), una FR3 de VL (SEQ ID NO:16 o 18) y una FR4 de VL (SEQ ID NO:17). En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende cualquier combinación de estos de las FR de VH (SEQ ID NOS:19-24) y una FR de VL (SEQ ID NOS:14-18) enumeradas en las **Tablas 3-4**.

En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH o dominio VH. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VL o dominio VL. En determinadas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprenden una combinación de (i) un dominio VH o una región VH; y/o (ii) un dominio VL o una región VL. Ejemplos de regiones VH, dominios VH, regiones VL y dominios VL de anticuerpos en las formulaciones farmacéuticas se establecen en otra parte de la presente. En algunas modalidades, las diversas

formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una combinación de (i) un dominio VH o una región VH; y/o (ii) un dominio VL o una región VL seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 8-13 como se establece en las **Tablas 5-6**. En otras modalidades, los anticuerpos de las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente tienen una combinación de (i) un dominio VH o una región VH; y/o (ii) un dominio VL o una región VL de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6, como se establece en las **Tablas 5-6**.

En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH que comprende: (1) una CDR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4; (2) una CDR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5; y (3) una CDR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6; y una región de VL seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS:8-10 como se establece en la **Tabla 5**. En algunas modalidades, la región VL tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8. En otras modalidades, la región VL tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9. En algunas modalidades, la región VL tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10.

En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS:11-13 como se establece en la **Tabla 6**; y una región VL que comprende: (1) una CDR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS:1 y 7; (2) una CDR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2; y (3) una CDR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS:11-13 como se establece en la **Tabla 6**; y una región VL que comprende: (1) una CDR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1; (2) una CDR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2; y (3) una CDR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3. En aun otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una región VH seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS:11-13 como se establece en la **Tabla 6**; y una región VL que comprende: (1) una CDR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7; (2) una CDR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2; y (3) una CDR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3. En algunas modalidades, la región VH tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:11. En algunas modalidades, la región VH tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12. En algunas modalidades, la región VH tiene una

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13.

En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de VH y de VL de PD1AB-1. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de VH de SEQ ID NO:11 y una secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO:8. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de VH y de VL de PD1AB-2. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de VH de SEQ ID NO:11 y una secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO:9. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de VH y de VL de PD1AB-3. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de VH de SEQ ID NO:12 y una secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO:10. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de VH y de VL de PD1AB-4. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de VH de SEQ ID NO:12 y una secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO:9. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de VH y de VL de PD1AB-5. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de VH de SEQ ID NO:13 y una secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO:9. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de VH y de VL de PD1AB-6. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de VH de SEQ ID NO:13 y una secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO:8. En determinadas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo, que se une específicamente a un polipéptido PD-1 (por ejemplo, un ECD de PD-1, por ejemplo, una PD-1 humana), que comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena ligera comprende una región constante que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41. En

otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena pesada comprende una región Fc de IgG1 humana que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena pesada no comprende una región Fc de IgG1 humana que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36. En determinadas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una cadena ligera y una cadena pesada donde la cadena pesada comprende una región Fc de IgG1-K322A humana que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:37. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una cadena ligera y una cadena pesada donde la cadena pesada comprende una región Fc de IgG4 humana que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:38. En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una cadena ligera y una cadena pesada donde la cadena pesada comprende una región Fc de IgG4P humana que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:39. En aun otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una cadena ligera y una cadena pesada donde la cadena pesada comprende una región Fc de IgG4PE humana que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:40. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena pesada no comprende una región Fc de IgG4PE humana que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:40. En aun otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena ligera comprende una región constante que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41 y la cadena pesada comprende una región Fc que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NOS:36-40.

En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:31. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:32. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que

comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:33. En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:34. En aun otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprende una cadena ligera y una cadena pesada, donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:35. En una modalidad particular, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprenden una cadena ligera y una cadena pesada, donde (i) la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 31 y (ii) la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32. En otra modalidad particular, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprenden una cadena ligera y una cadena pesada, donde (i) la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 31 y (ii) la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33. En aun otra modalidad particular, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprenden una cadena ligera y una cadena pesada, donde (i) la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 31 y (ii) la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34. En aun otra modalidad particular, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que comprenden una cadena ligera y una cadena pesada, donde (i) la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 31 y (ii) la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35.

En aun otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo que compite con uno de los anticuerpos ejemplificados o fragmentos funcionales para la unión a PD-1 que se proporciona en la presente. Dichos anticuerpos también pueden unirse al mismo epítopo que uno de los ejemplos de anticuerpos en la presente o un epítopo de superposición. Se espera que los anticuerpos y fragmentos que compiten con o se unen al mismo epítopo que los anticuerpos ejemplificados muestren propiedades funcionales similares. Las proteínas y fragmentos de unión al antígeno de ejemplo incluyen aquellos con regiones VH y VL y CDR proporcionadas en la presente, que incluyen aquellas en las **Tablas 1-6**. Por lo tanto, como ejemplo específico, los anticuerpos en las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente incluyen aquellos que compiten con un anticuerpo que comprende: (a) 1, 2, 3, 4, 5 o las 6 de las CDR enumeradas para un anticuerpo enumerado en las **Tablas 1-2**; (b) una VH y una VL seleccionadas de las regiones VH y VL enumeradas para un anticuerpo enumerado en las **Tablas**

5-6; o (c) dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas que comprenden la VH y la VL como se especifica para un anticuerpo enumerado en las **Tablas 5-6**. En algunas modalidades, el anticuerpo es PD1AB-1. En algunas modalidades, el anticuerpo es PD1AB-2. En algunas modalidades, el anticuerpo es PD1AB-3. En algunas modalidades, el anticuerpo es PD1AB-4. En algunas modalidades, el anticuerpo es PD1AB-5. En algunas modalidades, el anticuerpo es PD1AB-6.

Por consiguiente, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-PD-1. En algunas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-PD-1 que es PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6. En algunas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-PD-1 que es PD1AB-1. En algunas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-PD-1 que es PD1AB-2. En algunas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-PD-1 que es PD1AB-3. En algunas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-PD-1 que es PD1AB-4. En algunas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-PD-1 que es PD1AB-5. En algunas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-PD-1 que es PD1AB-6. También se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo anti-PD-1. En determinadas modalidades, el fragmento de unión al antígeno es un fragmento de un anticuerpo PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6. En algunas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un fragmento de anticuerpo anti-PD-1 que es un fragmento de PD1AB-1. En algunas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un fragmento de anticuerpo anti-PD-1 que es un fragmento de PD1AB-2. En algunas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un fragmento de anticuerpo anti-PD-1 que es un fragmento de PD1AB-3. En algunas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un fragmento de anticuerpo anti-PD-1 que es un fragmento de PD1AB-4. En algunas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un fragmento de anticuerpo anti-PD-1 que es un fragmento de PD1AB-5. En algunas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un fragmento de anticuerpo anti-PD-1 que es un fragmento de PD1AB-6. En una modalidad, la VL de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de PD1AB-1. En algunas modalidades, la VH de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al

antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de PD1AB-1. En determinadas modalidades, la VL de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de PD1AB-1 y la VH de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de PD1AB-1. En una modalidad, la VL de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de PD1AB-2. En algunas modalidades, la VH de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de PD1AB-2. En determinadas modalidades, la VL de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de PD1AB-2 y la VH de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de PD1AB-2. En una modalidad, la VL de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de PD1AB-3. En algunas modalidades, la VH de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de PD1AB-3. En determinadas modalidades, la VL de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de PD1AB-3 y la VH de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de PD1AB-3. En una modalidad, la VL de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de PD1AB-4. En algunas modalidades, la VH de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de PD1AB-4. En determinadas modalidades, la VL de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de PD1AB-4 y la VH de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno

de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de PD1AB-4. En una modalidad, la VL de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de PD1AB-5. En algunas modalidades, la VH de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de PD1AB-5. En determinadas modalidades, la VL de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de PD1AB-5 y la VH de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de PD1AB-5. En una modalidad, la VL de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de PD1AB-6. En algunas modalidades, la VH de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de PD1AB-6. En determinadas modalidades, la VL de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL de PD1AB-6 y la VH de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH de PD1AB-6. En una modalidad, la VL de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:8. En otra modalidad, la VH de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:13. En aun otra modalidad, la VL de un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8, y la VH de un anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno de este en una formulación farmacéutica proporcionada en la presente comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13. En otra modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este, que comprende una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41. En aun otra modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-PD-1 o

un fragmento de unión al antígeno de este, que comprende una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:37. En aun otra modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:41 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:37. En una modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este, que comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31. En otra modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este, que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33. En aun otra modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno de este, que comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:31 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:33. En determinadas modalidades, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-PD-1 que comprende una región constante de IgG1 humana. En una modalidad específica, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-PD-1 que comprende una región constante de IgG1 que comprende una sustitución K322A. En una modalidad, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-PD-1 que es PD1AB-6-K3 (PD1AB-6-K322A).

En aun otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno descrito en la presente que se une a una región, que incluye un epítopo, de PD-1 humano o PD-1 de cynomolgus. Por ejemplo, en algunas modalidades, el anticuerpo de la formulación farmacéutica se une a una región de PD-1 humana (SEQ ID NO:42) que comprende residuos de aminoácidos 33 a 109 de PD-1 humana. En aun otro aspecto, el anticuerpo de la formulación farmacéutica se une a un epítopo específico de PD-1 humano.

En determinadas modalidades, las diversas las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a al menos uno de los residuos 100-109 (SEQ ID NO:43) dentro de una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:42. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a al menos uno de los residuos 100-105 (SEQ

ID NO:44) dentro de una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:42. En modalidades particulares, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a al menos un residuo seleccionado del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a al menos un residuo seleccionado del grupo que consiste en L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a dos o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a tres o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En determinadas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a cuatro o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En una modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a cinco o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a seis o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En aun otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a séptimo o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En aun otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a octavo o más residuos seleccionados del

grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En determinadas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a nueve o más residuos seleccionados del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a todos los diez residuos del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a N33 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a T51 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En una modalidad particular, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a S57 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En una modalidad específica, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a L100 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En algunas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a N102 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En otras modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a G103 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a R104 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En aún otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a G103 o R104 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En aun otra modalidad, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a D105 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En algunas modalidades, las diversas formulaciones

farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a H107 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. En determinadas modalidades, las diversas formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que, cuando se une a PD-1, se une a S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42. También se contempla cualquier combinación de dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de los sitios de unión de aminoácidos PD-1 a los que se hizo referencia anteriormente.

Los anticuerpos de las formulaciones proporcionadas en la presente pueden formularse en una variedad de amortiguadores. En determinadas modalidades, los anticuerpos se formulan en un amortiguador seleccionado del grupo que consiste en un amortiguador de acetato, amortiguador de histidina, amortiguador de succinato, amortiguador de citrato, amortiguador de fosfato y amortiguador de arginina. En algunas modalidades, los anticuerpos se formulan en un amortiguador de acetato. En otras modalidades, los anticuerpos se formulan en un amortiguador de histidina. En determinadas modalidades, los anticuerpos se formulan en un amortiguador de succinato. En otra modalidad, los anticuerpos se formulan en un amortiguador de citrato. En algunas modalidades, los anticuerpos se formulan en un amortiguador de fosfato. En otras modalidades, los anticuerpos se formulan en un amortiguador de arginina. En algunas modalidades, los anticuerpos se formulan en más de un amortiguador seleccionado del grupo que consiste en un amortiguador de acetato, amortiguador de histidina, amortiguador de succinato, amortiguador de citrato, amortiguador de fosfato y amortiguador de arginina. En determinadas modalidades, los anticuerpos se formulan en una mezcla de dos amortiguadores amortiguador seleccionado del grupo que consiste en un amortiguador de acetato, amortiguador de histidina, amortiguador de succinato, amortiguador de citrato, amortiguador de fosfato y amortiguador de arginina. Los ejemplos de mezclas de dos amortiguadores incluyen, de forma no taxativa, un amortiguador histidina-arginina, un amortiguador fosfato-citrato y un amortiguador histidina-acetato, etc.

Los anticuerpos proporcionados en la presente pueden formularse en un amplio intervalo de valores de pH. En algunas modalidades, el pH del amortiguador se encuentra en el intervalo de 1.0-14.0. En otras modalidades, el pH del amortiguador se encuentra en el intervalo de 4.0-6.5. En aun otras modalidades, el pH del amortiguador se encuentra en el intervalo de 4.7-5.7. En aun otras modalidades, el pH del amortiguador se encuentra en el intervalo de 5.2-5.8. En una modalidad, el pH del amortiguador es de alrededor de 5.0. En otra modalidad, el pH del amortiguador es de alrededor de 5.2. En aun otra modalidad, el pH del amortiguador es de alrededor de 5.5. En aun otra modalidad, el pH del amortiguador es de alrededor de 5.6. En aun otra modalidad, el pH del amortiguador es de alrededor de 5.8. En aun otra modalidad, el pH del amortiguador es de alrededor

de 6.0. En otra modalidad, el pH del amortiguador es de alrededor de 6.5. En una modalidad, el pH del amortiguador es de 5.0. En otra modalidad, el pH del amortiguador es de 5.2. En aun otra modalidad, el pH del amortiguador es de 5.5. En aun otra modalidad, el pH del amortiguador es de 5.6. En aun otra modalidad, el pH del amortiguador es de 5.8. En aun otra modalidad, el pH del amortiguador es de 6.0. En otra modalidad, el pH del amortiguador es de 6.5.

En determinadas modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente pueden formularse en amortiguador de acetato y el pH del amortiguador es alrededor de 5.0. En algunas modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de acetato y el pH del amortiguador es alrededor de 5.2. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de acetato y el pH del amortiguador es alrededor de 5.5. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de acetato y el pH del amortiguador es alrededor de 5.6. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de acetato y el pH del amortiguador es alrededor de 5.8. En aun otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de acetato y el pH del amortiguador es alrededor de 6.0. En aun otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de acetato y el pH del amortiguador es alrededor de 6.5. En determinadas modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente pueden formularse en amortiguador de acetato y el pH del amortiguador es 5.0. En algunas modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de acetato y el pH del amortiguador es 5.2. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de acetato y el pH del amortiguador es 5.5. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de acetato y el pH del amortiguador es 5.6. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de acetato y el pH del amortiguador es 5.8. En aun otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de acetato y el pH del amortiguador es 6.0. En aun otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de acetato y el pH del amortiguador es 6.5.

En determinadas modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de histidina y el pH del amortiguador es alrededor de 5.0. En algunas modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de histidina y el pH del amortiguador es alrededor de 5.2. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de histidina y el pH del amortiguador es alrededor de 5.5. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de histidina y el pH del amortiguador es alrededor de 5.6. En otras modalidades, los

anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de histidina y el pH del amortiguador es alrededor de 5.8. En aun otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de histidina y el pH del amortiguador es alrededor de 6.0. En aun otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de histidina y el pH del amortiguador es alrededor de 6.5. En determinadas modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de histidina y el pH del amortiguador es 5.0. En algunas modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de histidina y el pH del amortiguador es 5.2. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de histidina y el pH del amortiguador es 5.5. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de histidina y el pH del amortiguador es 5.6. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de histidina y el pH del amortiguador es 5.8. En aun otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de histidina y el pH del amortiguador es 6.0. En aun otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de histidina y el pH del amortiguador es 6.5.

En determinadas modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de succinato y el pH del amortiguador es alrededor de 5.0. En algunas modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de succinato y el pH del amortiguador es alrededor de 5.2. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de succinato y el pH del amortiguador es alrededor de 5.5. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de succinato y el pH del amortiguador es alrededor de 5.6. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de succinato y el pH del amortiguador es alrededor de 5.8. En aun otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de succinato y el pH del amortiguador es alrededor de 6.0. En aun otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de succinato y el pH del amortiguador es alrededor de 6.5. En determinadas modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de succinato y el pH del amortiguador es 5.0. En algunas modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de succinato y el pH del amortiguador es 5.2. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de succinato y el pH del amortiguador es 5.5. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de succinato y el pH del amortiguador es 5.6. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador

de succinato y el pH del amortiguador es 5.8. En aun otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de succinato y el pH del amortiguador es 6.0. En aun otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de succinato y el pH del amortiguador es 6.5.

En determinadas modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de citrato y el pH del amortiguador es alrededor de 5.0. En algunas modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de citrato y el pH del amortiguador es alrededor de 5.2. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de citrato y el pH del amortiguador es alrededor de 5.5. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de citrato y el pH del amortiguador es alrededor de 5.6. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de citrato y el pH del amortiguador es alrededor de 5.8. En aun otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de citrato y el pH del amortiguador es alrededor de 6.0. En aun otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de citrato y el pH del amortiguador es alrededor de 6.5. En determinadas modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de citrato y el pH del amortiguador es 5.0. En algunas modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de citrato y el pH del amortiguador es 5.2. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de citrato y el pH del amortiguador es 5.5. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de citrato y el pH del amortiguador es 5.6. En otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de citrato y el pH del amortiguador es 5.8. En aun otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de citrato y el pH del amortiguador es 6.0. En aun otras modalidades, los anticuerpos proporcionados en la presente son formulados en amortiguador de citrato y el pH del amortiguador es 6.5.

En otras modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionados en la presente contienen 0,1 mM, 0.2 mM, 0.3 mM, 0.4 mM, 0.5 mM, 0.6 mM, 0.7 mM, 0.8 mM, 0.9 mM, 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 12,5 mM, 15 mM, 17,5 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 50 mM, 60 mM, 70 mM, 80 mM, 90 mM, 100 mM, 150 mM, 200 mM, 300 mM, 400 mM, 500 mM, 1 M, o más del amortiguador proporcionado en la presente. En algunas modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente contiene 0.1-0.5 mM, 0.5-1 mM, 1-5 mM, 5-10 mM, 10-50 mM, 50-100 mM, 100-500 mM, 500 mM-1 M, o más del amortiguador proporcionado en la presente. En algunas modalidades, la formulación de los

anticuerpos proporcionada en la presente contiene 0.1 mM-1 M del amortiguador proporcionado en la presente. En otras modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente contiene 1-100 mM del amortiguador proporcionado en la presente. En otras modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente contiene 10 mM del amortiguador proporcionado en la presente.

En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de acetato en una concentración de 0.1 mM a 1 mM. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de acetato en una concentración de 0.1 mM a 100 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de acetato en una concentración de 0.1 mM a 10 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de acetato en una concentración de 1 mM a 100 mM. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de acetato en una concentración de 1 mM a 10 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de acetato en una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de acetato en una concentración de 5 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de acetato en una concentración de 15 mM. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de acetato en una concentración de 10 mM.

En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de succinato en una concentración de 0.1 mM a 1 mM. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de succinato en una concentración de 0.1 mM a 100 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de succinato en una concentración de 0.1 mM a 10 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de succinato en una concentración de 1 mM a 100 mM. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de succinato en una concentración de 1 mM a 10 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de succinato en una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de succinato en una concentración de 5 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de succinato en una concentración de 15 mM. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de succinato en una concentración de 10 mM.

En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de histidina en una concentración de 0.1 mM a 1 M. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de histidina en una concentración de 0.1 mM a 100 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de histidina en una concentración de 0.1 mM a 10 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de histidina en una concentración de 1 mM a 100 mM. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de histidina en una concentración de 1 mM a 10 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de histidina en una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de histidina en una

concentración de 5 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de histidina en una concentración de 15 mM. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de histidina en una concentración de 10 mM.

En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de citrato en una concentración de 0.1 mM a 1 M. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de citrato en una concentración de 0.1 mM a 100 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de citrato en una concentración de 0.1 mM a 10 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de citrato en una concentración de 1 mM a 100 mM. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de citrato en una concentración de 1 mM a 10 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de citrato en una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de citrato en una concentración de 5 mM. En una modalidad, la formulación comprende un amortiguador de citrato en una concentración de 15 mM. En otra modalidad, la formulación comprende un amortiguador de citrato en una concentración de 10 mM.

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de acetato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de acetato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de acetato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de acetato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende un amortiguador de acetato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende un amortiguador de acetato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de acetato. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de acetato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación

comprende un amortiguador de acetato. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de acetato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, un amortiguador de acetato es el único amortiguador presente en la formulación.

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de succinato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de succinato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende un amortiguador de succinato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de succinato. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de succinato. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, un amortiguador de succinato es el único amortiguador presente en la formulación.

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de histidina. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra

dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de histidina. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende un amortiguador de histidina. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de histidina. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de histidina. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM. En una modalidad, un amortiguador de histidina es el único amortiguador presente en la formulación.

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de citrato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de citrato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende un amortiguador de citrato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8

y la formulación comprende un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de citrato. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de citrato. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, un amortiguador de citrato es el único amortiguador presente en la formulación.

En diversas modalidades de las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende adicionalmente un tensioactivo, que incluye, de forma no taxativa, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60 y polisorbato 80. En una modalidad, el tensioactivo es polisorbato 20. En otra modalidad, el tensioactivo es polisorbato 40. En una modalidad, el tensioactivo es polisorbato 60. En otra modalidad, el tensioactivo es polisorbato 80. En algunas modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionados en la presente contiene 0.001 %, 0.002 %, 0.003 %, 0.004 %, 0.005 %, 0.006 %, 0.007 %, 0.008 %, 0.009 %, 0.01 %, 0.015 %, 0.02 %, 0.025 %, 0.03 %, 0.035 %, 0.04 %, 0.045 %, 0.05 %, 0.055 %, 0.06 %, 0.065 %, 0.07 %, 0.075 %, 0.08 %, 0.085 %, 0.09 %, 0.095 %, 0.1 %, 0.15 %, 0.2 %, 0.3 %, 0.4 %, 0.5 % (p/v), o más polisorbato 20. En otras modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionados en la presente contiene 0.001- 0.005 %, 0.005-0.01 %, 0.01-0.05 %, 0.05-0.1 %, 0.1-0.5 % (p/v), o más polisorbato 20. En una modalidad específica, la formulación de los anticuerpos proporcionados en la presente contiene 0.005% (w/v) de polisorbato 20. En algunas modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionados en la presente contiene 0.001 %, 0.002 %, 0.003 %, 0.004 %, 0.005 %, 0.006 %, 0.007 %, 0.008 %, 0.009 %, 0.01 %, 0.015 %, 0.02 %, 0.025 %, 0.03 %, 0.035 %, 0.04 %, 0.045 %, 0.05 %, 0.055 %, 0.06 %, 0.065 %, 0.07 %, 0.075 %, 0.08 %, 0.085 %, 0.09 %, 0.095 %, 0.1 %, 0.15 %, 0.2 %, 0.3 %, 0.4 %, 0.5 % (p/v), o más polisorbato 40. En otras modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionados en la presente contiene 0.001-0.005 %, 0.005-0.01 %, 0.01-0.05 %, 0.05-0.1 %, 0.1-0.5 % (p/v), o más polisorbato 40. En una modalidad específica, la formulación de los anticuerpos proporcionados en la presente contiene 0.005 % (w/v) de polisorbato 40. En algunas modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionados en la presente contiene 0.001 %, 0.002 %, 0.003 %, 0.004 %, 0.005 %, 0.006 %, 0.007 %, 0.008 %, 0.009 %, 0.01%,

0.015 %, 0.02 %, 0.025 %, 0.03 %, 0.035 %, 0.04 %, 0.045 %, 0.05 %, 0.055 %, 0.06%, 0.065%, 0.07 %, 0.075 %, 0.08 %, 0.085 %, 0.09 %, 0.095 %, 0.1 %, 0.15 %, 0.2 %, 0.3 %, 0.4 %, 0.5 % (p/v), o más polisorbato 60. En otras modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionados en la presente contiene 0.001- 0.005 %, 0.005-0.01 %, 0.01-0.05 %, 0.05-0.1 %, 0.1-0.5 % (p/v), o más polisorbato 60. En una modalidad específica, la formulación de los anticuerpos proporcionados en la presente contiene 0.005 % (p/v) de polisorbato 60. En algunas modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionados en la presente contiene 0.001 %, 0.002 %, 0.003 %, 0.004 %, 0.005 %, 0.006 %, 0.007 %, 0.008 %, 0.009 %, 0.01 %, 0.015 %, 0.02 %, 0.025 %, 0.03 %, 0.035 %, 0.04 %, 0.045 %, 0.05 %, 0.055 %, 0.06 %, 0.065 %, 0.07 %, 0.075 %, 0.08 %, 0.085 %, 0.09 %, 0.095 %, 0.1 %, 0.15 %, 0.2 %, 0.3 %, 0.4 %, 0.5 % (p/v), o más polisorbato 80. En otras modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionados en la presente contiene 0.001- 0.005 %, 0.005-0.01 %, 0.01-0.05 %, 0.05-0.1 %, 0.1-0.5 % (w/v), o más polisorbato 80. En una modalidad específica, la formulación de los anticuerpos proporcionados en la presente contiene 0.005 % (p/v) de polisorbato 80.

En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del

polisorbato 80 es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005 % (p/v).

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al

antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, un amortiguador de acetato es el único amortiguador presente en la formulación. En una modalidad, el tensioactivo es un polisorbato. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 20. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 40. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 60. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 80. En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la

concentración del polisorbato 60 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005 % (p/v).

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un

tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, un amortiguador de succinato es el único amortiguador presente en la formulación. En una modalidad, el tensioactivo es un polisorbato. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 20. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 40. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 60. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 80. En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005-0.015 % (p/v).

En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005 % (p/v).

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM. En

una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM. En una modalidad, un amortiguador de histidina es el único amortiguador presente en la formulación. En una modalidad, el tensioactivo es un polisorbato. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 20. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 40. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 60. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 80. En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del

polisorbato 60 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005 % (p/v).

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación

comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo y (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM. En una modalidad, un amortiguador de citrato es el único amortiguador presente en la formulación. En una modalidad, el tensioactivo es un polisorbato. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 20. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 40. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 60. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 80. En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una

modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005 % (p/v).

En diversas modalidades de las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, la formulación comprende adicionalmente un poliol. En algunas modalidades, el poliol se selecciona del grupo que consiste en azúcar, alcohol de azúcar y ácido de azúcar. En una modalidad, el poliol es un azúcar. En una modalidad, el poliol es un alcohol de azúcar. En una modalidad, el poliol es un ácido de azúcar. Los ejemplos no taxativos de poliol incluyen sacarosa, maltosa, trehalosa, manitol, sorbitol, etc. En una modalidad específica, el poliol es sacarosa. En algunas modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente contiene 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 12.5 %, 15 %, 17.5 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 50 % (w/v), o más de sacarosa. En determinadas modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente contiene 1-5 %, 5-10 %, 10-15 %, 15-20 %, 20-25 %, 25-30 %, 30-35 %, 35-40 %, 40-45 %, 45-50 %(w/v), o más sacarosa. En una modalidad, la concentración de sacarosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de sacarosa es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es maltosa. En algunas modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente contiene 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 12.5 %, 15 %, 17.5 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 50 % (p/v), o más de maltosa. En determinadas modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente contiene 1-5 %, 5-10 %, 10-15 %, 15-20 %, 20-25 %, 25-30 %, 30-35 %, 35-40 %, 40-45 %, 45-50 % (p/v), o más maltosa. En una modalidad, la concentración de maltosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de maltosa es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es trehalosa. En algunas modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente

contiene 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 12.5 %, 15 %, 17.5 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 50 % (p/v), o más de trehalosa. En determinadas modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente contiene 1-5 %, 5-10 %, 10-15 %, 15-20 %, 20-25 %, 25-30 %, 30-35 %, 35-40 %, 40-45 %, 45-50 % (p/v), o más trehalosa. En una modalidad, la concentración de trehalosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de trehalosa es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es manitol. En algunas modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente contiene 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 12.5 %, 15 %, 17.5 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 50 % (w/v), o más de manitol. En determinadas modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente contiene 1-5 %, 5-10 %, 10-15 %, 15-20 %, 20-25 %, 25-30 %, 30-35 %, 35-40 %, 40-45 %, 45-50 %(p/v), o más manitol. En una modalidad, la concentración de manitol es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de manitol es de 8-9% (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es sorbitol. En algunas modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente contiene 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 12.5 %, 15 %, 17.5 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 50 % (p/v), o más de sorbitol. En determinadas modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente contiene 1-5 %, 5-10 %, 10-15 %, 15-20 %, 20-25 %, 25-30 %, 30-35 %, 35-40 %, 40-45 %, 45-50 % (p/v), o más sorbitol. En una modalidad, la concentración del sorbitol es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración del sorbitol es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de 8.5 % (p/v).

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato y, (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7

y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato y, (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato y, (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato a una concentración 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de acetato a una concentración 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, un amortiguador de acetato es el único

amortiguador presente en la formulación. En determinadas modalidades, el poliol es un azúcar, alcohol de azúcar o ácido de azúcar. En una modalidad, el poliol es azúcar. En una modalidad, el poliol es alcohol de azúcar. En una modalidad, el poliol es ácido de azúcar. En una modalidad específica, el poliol es sacarosa. En una modalidad, la concentración de sacarosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de sacarosa es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es maltosa. En una modalidad, la concentración de maltosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de maltosa es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es trehalosa. En una modalidad, la concentración de trehalosa es de 5-10% (p/v). En una modalidad, la concentración de trehalosa es de 8-9% (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es manitol. En una modalidad, la concentración de manitol es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de manitol es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de 8.5% (p/v). En una modalidad específica, el poliol es sorbitol. En una modalidad, la concentración del sorbitol es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración del sorbitol es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de 8.5 % (p/v). En una modalidad, el tensioactivo es un polisorbato. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 20. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 40. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 60. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 80. En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato

20 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005-0.015% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005 % (p/v).

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato y, (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato y, (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM y (iv) un poliol. En

una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato y, (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato a una concentración 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de succinato a una concentración 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, un amortiguador de succinato es el único amortiguador presente en la formulación. En determinadas modalidades, el poliol es un azúcar, alcohol de azúcar o ácido de azúcar. En una modalidad, el poliol es azúcar. En una modalidad, el poliol es alcohol de azúcar. En una modalidad, el poliol es ácido de azúcar. En una modalidad específica, el poliol es sacarosa. En una modalidad, la concentración de sacarosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de sacarosa es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de 8.5% (p/v). En una modalidad específica, el poliol es maltosa. En una modalidad, la concentración de maltosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración

de maltosa es de 8-9% (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es trehalosa. En una modalidad, la concentración de trehalosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de trehalosa es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de 8.5% (p/v). En una modalidad específica, el poliol es manitol. En una modalidad, la concentración de manitol es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de manitol es de 8-9% (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es sorbitol. En una modalidad, la concentración del sorbitol es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración del sorbitol es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de 8.5 % (p/v). En una modalidad, el tensioactivo es un polisorbato. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 20. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 40. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 60. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 80. En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la

concentración del polisorbato 60 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005 % (p/v).

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina y, (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina y, (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina y, (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado

en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina a una concentración 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de histidina a una concentración 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, un amortiguador de histidina es el único amortiguador presente en la formulación. En determinadas modalidades, el poliol es un azúcar, alcohol de azúcar o ácido de azúcar. En una modalidad, el poliol es azúcar. En una modalidad, el poliol es alcohol de azúcar. En una modalidad, el poliol es ácido de azúcar. En una modalidad específica, el poliol es sacarosa. En una modalidad, la concentración de sacarosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de sacarosa es de 8-9% (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de 8.5% (p/v). En una modalidad específica, el poliol es maltosa. En una modalidad, la concentración de maltosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de maltosa es de 8-9% (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de alrededor de 8.5% (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es trehalosa. En una modalidad, la concentración de trehalosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de trehalosa es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es manitol. En una modalidad, la concentración de manitol es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de manitol es de 8-9 % (p/v). En

otra modalidad, la concentración de manitol es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es sorbitol. En una modalidad, la concentración del sorbitol es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración del sorbitol es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de 8.5 % (p/v). En una modalidad, el tensioactivo es un polisorbato. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 20. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 40. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 60. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 80. En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.01% (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005 % (p/v).

En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la

formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato y, (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4 y 6.5 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato y, (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 4.7 y 5.7 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato y, (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación se encuentra dentro del intervalo del pH 5.2 y 5.8 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es alrededor de 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato a una concentración

10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato a una concentración de 5 mM a 15 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, el pH de la formulación es 5.2 y la formulación comprende (i) un anticuerpo de PD-1 o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en la presente, (ii) un tensioactivo, (iii) un amortiguador de citrato a una concentración 10 mM y (iv) un poliol. En una modalidad, un amortiguador de citrato es el único amortiguador presente en la formulación. En determinadas modalidades, el poliol es un azúcar, alcohol de azúcar o ácido de azúcar. En una modalidad, el poliol es azúcar. En una modalidad, el poliol es alcohol de azúcar. En una modalidad, el poliol es ácido de azúcar. En una modalidad específica, el poliol es sacarosa. En una modalidad, la concentración de sacarosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de sacarosa es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es maltosa. En una modalidad, la concentración de maltosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de maltosa es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de maltosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es trehalosa. En una modalidad, la concentración de trehalosa es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de trehalosa es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de trehalosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es manitol. En una modalidad, la concentración de manitol es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración de manitol es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de manitol es de 8.5 % (p/v). En una modalidad específica, el poliol es sorbitol. En una modalidad, la concentración del sorbitol es de 5-10 % (p/v). En una modalidad, la concentración del sorbitol es de 8-9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de 9 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de alrededor de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sorbitol es de 8.5 % (p/v). En otra modalidad, la concentración de sacarosa es de 8.5 % (p/v). En una modalidad, el tensioactivo es un polisorbato. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 20. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 40. En una modalidad, el polisorbato es polisorbato 60. En una modalidad, el polisorbato es

polisorbato 80. En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del tensioactivo es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 20 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 40 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 60 es de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.1 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.001-0.01 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005-0.015 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.05 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de alrededor de 0.005 % (p/v). En una modalidad, la concentración del polisorbato 80 es de 0.005 % (p/v).

En una modalidad específica, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que se une a PD-1, donde la formulación tiene un pH de 5.2 y comprende (i) amortiguador de acetato de sodio 10 mM, (ii) 8.5 % (p/v) de sacarosa y (iii) 0.005 % (p/v) de polisorbato 80. En otra modalidad específica, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un fragmento de unión al antígeno que se une a PD-1, donde la formulación tiene un pH de 5.2 y comprende (i) amortiguador de acetato de sodio 10 mM, (ii) 8.5 % (p/v) de sacarosa y (iii) 0.005 % (p/v) de polisorbato 80.

En determinadas modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente contiene 1 mg/mL, 2 mg/mL, 3 mg/mL, 4 mg/mL, 5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL, 10 mg/mL, 12.5 mg/mL, 15 mg/mL, 17.5 mg/mL, 20 mg/mL, 25 mg/mL, 30 mg/mL, 35/mg/mL, 40

mg/mL, 50 mg/mL, 60 mg/mL, 70 mg/mL, 80 mg/mL, 90 mg/mL, 100 mg/mL, 125 mg/mL, 150 mg/mL, 200 mg/mL, 250 mg/mL, 300 mg/mL, 400 mg/mL, 500 mg/mL o más anticuerpos.

En algunas modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente contiene anticuerpo 125 mg/mL, amortiguador de acetato 10 mM (pH 5.2), sacarosa al 8.5 % (p/v) y polisorbato 80 al 0.005 % (p/v). En una modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente contiene PD1AB-1 125 mg/mL, amortiguador de acetato 10 mM (pH 5.2), sacarosa al 8.5 % (p/v) y polisorbato 80 al 0.005 % (p/v). En otra modalidades, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente contiene PD1AB-2 125 mg/mL, amortiguador de acetato 10 mM (pH 5.2), sacarosa al 8.5 % (p/v) y polisorbato 80 al 0.005 % (p/v). En aun otra modalidad, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente contiene PD1AB-3 125 mg/mL, amortiguador de acetato 10 mM (pH 5.2), sacarosa al 8.5 % (p/v) y polisorbato 80 al 0.005 % (p/v). En aun otra modalidad, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente contiene PD1AB-4 125 mg/mL, amortiguador de acetato 10 mM (pH 5.2), sacarosa al 8.5 % (p/v) y polisorbato 80 al 0.005 % (p/v). En una modalidad, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente contiene PD1AB-5 125 mg/mL, amortiguador de acetato 10 mM (pH 5.2), sacarosa al 8.5 % (p/v) y polisorbato 80 al 0.005 % (p/v). En otra modalidad, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente contiene PD1AB-6 125 mg/mL, amortiguador de acetato 10 mM (pH 5.2), sacarosa al 8.5 % (p/v) y polisorbato 80 al 0.005 % (p/v). En aun otra modalidad, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente contiene PD1AB-6-K3 125 mg/mL, amortiguador de acetato 10 mM (pH 5.2), sacarosa al 8.5 % (p/v) y polisorbato 80 al 0.005 % (p/v). En aun otra modalidad, la formulación de los anticuerpos proporcionada en la presente contiene PD1AB-6-4P 125 mg/mL, amortiguador de acetato 10 mM (pH 5.2), sacarosa al 8.5 % (p/v) y polisorbato 80 al 0.005 % (p/v).

En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente son formulaciones farmacéuticas acuosas.

En algunas modalidades, el anticuerpo formulado proporcionado en la presente se separa en alícuotas en recipientes adecuados (por ejemplo, viales) y se sella para almacenamiento. En una modalidad, 0.1 mL, 0.15 mL, 0.2 mL, 0.25 mL, 0.3 mL, 0.35 mL, 0.4 mL, 0.45 mL, 0.5 mL, 0.55 mL, 0.6 mL, 0.65 mL, 0.7 mL, 0.75 mL, 0.8 mL, 0.85 mL, 0.9 mL, 0.95 mL, 1 mL, 2 mL, 5 mL o más del anticuerpo formulado se separa en alícuotas.

En determinadas modalidades, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente son estables. La estabilidad de las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente puede medirse a una temperatura seleccionada durante un período de tiempo seleccionado. En una modalidad, el anticuerpo en las formulaciones líquidas es estable en una forma líquida durante al menos alrededor de 4 semanas. En una modalidad, el anticuerpo en las formulaciones líquidas es

estable en una forma líquida durante al menos alrededor de 12 semanas. En una modalidad, el anticuerpo en las formulaciones líquidas es estable en una forma líquida durante al menos alrededor de 26 semanas. En una modalidad, el anticuerpo en las formulaciones líquidas es estable en una forma líquida durante al menos alrededor de 14 meses. En una modalidad, el anticuerpo en las formulaciones líquidas es estable en una forma líquida durante al menos alrededor de 3 meses. En una modalidad, el anticuerpo en las formulaciones líquidas es estable en una forma líquida durante al menos alrededor de 4 meses. En una modalidad, el anticuerpo en las formulaciones líquidas es estable en una forma líquida durante al menos alrededor de 5 meses. En una modalidad, el anticuerpo en las formulaciones líquidas es estable en una forma líquida durante al menos alrededor de 6 meses. En una modalidad, el anticuerpo en las formulaciones líquidas es estable en una forma líquida durante al menos alrededor de 12 meses. En una modalidad, el anticuerpo en las formulaciones líquidas es estable en una forma líquida durante al menos alrededor de 18 meses. En una modalidad, el anticuerpo en las formulaciones líquidas es estable en una forma líquida durante al menos alrededor de 24 meses. Los valores e intervalos intermedios a los períodos de tiempo mencionados anteriormente también se contemplan, por ejemplo, alrededor de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 meses. Además, se pretende incluir los intervalos de valores que utilizan una combinación de cualquiera de los valores establecidos anteriormente como límites superiores y/o inferiores. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica es estable a -70 ºC. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica es estable a 4 ºC. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica es estable a 25 ºC. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica es estable a 30 ºC. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica es estable a 40 ºC.

En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen estables en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 semanas, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses o más a 5±3 ºC. En otra modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen estables en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses o más a -20±5 ºC. En aun otra modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen estables en 1 semana, 2 semana, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses, 30 meses, 36 meses, 48 meses o más a -70±10 ºC. En aun otra modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen estables luego de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más ciclos de congelación/descongelación diarios a -80 ºC/5 ºC. En aun otra modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen estables luego de mezcla mediante vórtex continuamente durante 1, 2, 3, 4,

5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30 o más días a 5 ºC. En aun otra modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen estables luego de mezcla de vórtex continuamente durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o más horas a 5 ºC ± 3 ºC. En aun otra modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen estables luego de mezcla mediante vórtex continuamente durante 4, 8, 24 o más horas a 4 ºC. En una modalidad específica, la formulación farmacéutica es estable durante al menos 12 meses cuando se almacena a -70 ºC ± 10 ºC. En otras modalidades, la formulación farmacéutica es estable durante al menos 6 meses cuando se almacena a 5 ºC ± 3 ºC.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más ciclos de congelamiento/descongelamiento a -80 °C /5 °C. En aun otra modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen estables luego de mezclar mediante vórtex continuamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30 o más días a 5 ºC. En una modalidad específica, la formulación farmacéutica es estable durante al menos 12 meses cuando se almacena a -70 °C ± 10 °C. En otras modalidades, la formulación farmacéutica es estable durante al menos 6 meses cuando se almacena a 5 °C ± 3 °C.

En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen sustancialmente en una forma monomérica en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 semanas, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses, 24 meses, o más a 5±3 ºC. En otra modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en al presente permanecen estables en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 semanas, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses, 24 meses o más a 25±5 ºC. En otra modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen estables en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 semanas, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses o 24 meses o más a 40±5 ºC.

En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen sustancialmente en forma monomérica en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 semanas, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses, 24 meses o más a 4 ºC. En una modalidad, la forma monomérica constituye 50-60 % (p/p), 60-70 % (p/p), 70-80 % (p/p), 80-85% (p/p), 85-90 % (p/p), 90-95 % (p/p) o 95-100 % (p/p) del total de proteína en las formulaciones. En una modalidad, la forma monomérica del anticuerpo constituye más de alrededor de 50 % (p/p), 60 % (p/p), 70 % (p/p), 80 % (p/p), 85 % (p/p), 90 % (p/p), 91 % (p/p), 92 % (p/p), 93 % (p/p), 94 % (p/p), 95 % (p/p), 96 % (p/p), 97 % (p/p), 98 % (p/p) o 99 % (p/p) del total de la proteína en la formulación. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen sustancialmente en forma monomérica de más de 12 semanas a 4 ºC, y la forma monomérica del anticuerpo es más de 90 % (p/p), 91 % (p/p),

92 % (p/p), 93 % (p/p), 94 % (p/p), 95 % (p/p), 96 % (p/p), 97 % (p/p), 98 % (p/p), o 99 % (p/p) del total de la proteína en la formulación al término de la semana 12. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen sustancialmente en forma monomérica de más de 12 semanas a 4 ºC, y la forma monomérica del anticuerpo es 98-99 % (p/p) del total de la proteína en la formulación al término de la semana 12. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen sustancialmente en forma monomérica de más de 26 semanas a 4 ºC, y la forma monomérica del anticuerpo es más de 90 % (p/p), 91 % (p/p), 92 % (p/p), 93 % (p/p), 94 % (p/p), 95 % (p/p), 96 % (p/p), 97 % (p/p), 98 % (p/p), o 99 % (p/p) del total de la proteína en la formulación al término de 26 semanas. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen sustancialmente en forma monomérica de más de 26 semanas a 4 ºC, y la forma monomérica del anticuerpo es 98-99 % (p/p) del total de la proteína en la formulación al término de 26 semanas. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen sustancialmente en forma monomérica de más de 14 meses 4 ºC, y la forma monomérica del anticuerpo es más de 90 % (p/p), 91 % (p/p), 92 % (p/p), 93 % (p/p), 94 % (p/p), 95 % (p/p), 96 % (p/p), 97 % (p/p), 98 % (p/p), o 99 % (p/p) del total de la proteína en la formulación al término de 14 meses. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen sustancialmente en forma monomérica de más de 14 meses a 4 ºC, y la forma monomérica del anticuerpo es 98-99 % (p/p) del total de la proteína en la formulación al término de 14 meses.

En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen sustancialmente en forma monomérica en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 semanas, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses, 24 meses o más a 25 ºC. En una modalidad, la forma monomérica constituye 50-60 % (p/p), 60-70 % (p/p), 70-80 % (p/p), 80-85 % (p/p), 85-90 % (p/p), 90-95 % (p/p) o 95-100 % (p/p) del total de proteína en las formulaciones. En una modalidad, la forma monomérica del anticuerpo constituye más de alrededor de 50 % (p/p), 60 % (p/p), 70 % (p/p), 80 % (p/p), 85 % (p/p), 90 % (p/p), 91 % (p/p), 92 % (p/p), 93 % (p/p), 94 % (p/p), 95 % (p/p), 96 % (p/p), 97 % (p/p), 98 % (p/p) o 99 % (p/p) del total de la proteína en la formulación. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen sustancialmente en forma monomérica durante más de 12 semanas a 25 ºC, y la forma monomérica del anticuerpo es más de 90 % (p/p), 91 % (p/p), 92 % (p/p), 93 % (p/p), 94 % (p/p), 95 % (p/p), 96 % (p/p), 97 % (p/p), 98 % (p/p), o 99 % (p/p) del total de la proteína en la formulación al término de la semana 12. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen sustancialmente en forma monomérica durante más de 12 semanas a 25 ºC, y la forma monomérica del anticuerpo es 96-99 % (p/p) del total de la proteína en la formulación al término de la semana 12. En una modalidad, los

anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen sustancialmente en forma monomérica durante más de 26 semanas a 25 ºC, y la forma monomérica del anticuerpo es más de 90 % (p/p), 91 % (p/p), 92 % (p/p), 93 % (p/p), 94 % (p/p), 95 % (p/p), 96 % (p/p), 97 % (p/p), 98 % (p/p), o 99 % (p/p) del total de la proteína en la formulación al término de 26 semanas. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen sustancialmente en forma monomérica durante más de 26 semanas a 25 ºC, y la forma monomérica del anticuerpo es 96-99 % (p/p) del total de la proteína en la formulación al término de 26 semanas.

En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen sustancialmente en forma monomérica en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 semanas, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses, 24 meses o más a 40 ºC. En una modalidad, la forma monomérica constituye 50-60 % (p/p), 60-70 % (p/p), 70-80 % (p/p), 80-85 % (p/p), 85-90 % (p/p), 90-95 % (p/p) o 95-100 % (p/p) del total de proteína en las formulaciones. En una modalidad, la forma monomérica del anticuerpo constituye más de alrededor de 50 % (p/p), 60 % (p/p), 70 % (p/p), 80 % (p/p), 85 % (p/p), 90 % (p/p), 91 % (p/p), 92 % (p/p), 93 % (p/p), 94 % (p/p), 95 % (p/p), 96 % (p/p), 97 % (p/p), 98 % (p/p) o 99 % (p/p) del total de la proteína en la formulación. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen sustancialmente en forma monomérica durante más de 4 semanas a 40 ºC, y la forma monomérica del anticuerpo es más de 90 % (p/p), 91 % (p/p), 92 % (p/p), 93 % (p/p), 94 % (p/p), 95 % (p/p), 96 % (p/p), 97 % (p/p), 98 % (p/p), o 99 % (p/p) del total de la proteína en la formulación al término de 4 semanas. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente permanecen sustancialmente en forma monomérica durante más de 4 semanas a 40 ºC, y la forma monomérica del anticuerpo es 92-95 % (p/p) del total de la proteína en la formulación al término de 4 semanas.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que se une a PD-1, donde la formulación tiene un pH de 5.2 y comprende (i) amortiguador de acetato de sodio 10 mM, (ii) sacarosa al 8.5 % (p/v) y (iii) polisorbato 80 al 0.005 % (p/v) y donde luego de 14 meses de almacenamiento de 4 ºC, la forma monomérica del anticuerpo que se une a PD-1 se encuentra en el intervalo de 98-99 % (p/p) del totalidad de la proteína en la formulación farmacéutica. En otra modalidad específica, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un fragmento de unión al antígeno que se une a PD-1, donde la formulación tiene un pH de 5.2 y comprende (i) amortiguador de acetato de sodio 10 mM, (ii) sacarosa al 8.5 % (p/v) y (iii) polisorbato 80 al 0.005 % (p/v) y donde luego de 14 meses de almacenamiento de 4 ºC, la forma monomérica del anticuerpo que se une a PD-1 se encuentra en el intervalo de 98-99 % (p/p) del totalidad de la proteína en la formulación farmacéutica.

En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más de una

cantidad mínima de especies de HMW agregadas en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses, 24 meses, o más a 5±3 ºC. En otra modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en al presente forman no más de una cantidad mínima de especies de HMW agregadas en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses, 24 meses o más a 25±5 ºC. En otra modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más de una cantidad mínima de especies de HMW agregadas en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 semanas, 7 semanas, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses o 24 meses o más a 40±5 ºC.

En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más de una cantidad mínima de especies de HMW agregadas en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 semanas, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses, 24 meses o más a 4 ºC. En una modalidad, las especies de HMW del anticuerpo constituyen menos de 10 % (p/p), 9 % (p/p), 8 % (p/p), 7 % (p/p), 6 % (p/p), 5 % (p/p), 4 % (p/p), 3 % (p/p), 2 % (p/p), 1 % (p/p), 0.5 % (p/p), 0.4 % (p/p), 0.3 % (p/p), 0.2 % (p/p), 0.1 % (p/p) del total de proteína en las formulaciones. En una modalidad, las especies de HMW del anticuerpo constituye 0-0.05 % (p/p), 0.05-0.1 % (p/p), 0.1-0.5 % (p/p), 0.5-1 % (p/p), 1-1.5 % (p/p), 1.5-2 % (p/p), 2-2.5 % (p/p), 2.5-3 % (p/p), 3-3.5% (p/p), 3.5-4 % (p/p), 4-4.5 % (p/p), 4.5-5 % (p/p), 5-5.5 % (p/p), 5.5-6 % (p/p), 6-6.5% (p/p), 6.5-7% (p/p), 7-7.5% (p/p), 7.5-8 % (p/p), 8-8.5 % (p/p), 8.5-9 % (p/p), 9-9.5 % (p/p), 9.5-10 % (p/p). En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más de una cantidad mínima de especies de HMW agregados en 12 semanas a 4 ºC, y la cantidad mínima de especies de HMW del anticuerpo es menor de 5 % (p/p), 4 % (p/p), 3 % (p/p), 2 % (p/p), 1 % (p/p), 0.5 % (p/p), 0.4 % (p/p), 0.3 % (p/p), 0.2 % (p/p), 0.1 % (p/p) del total de la proteína en las formulaciones al término de la semana 12. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más que una cantidad mínima de especies de HMW agregadas en 12 semanas a 4 ºC, y la cantidad mínima de especies de HMW del anticuerpo se encuentra en el intervalo de 1-2 % (p/p) del total de proteína en la formulación al término de las 12 semanas. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más que una cantidad mínima de especies de HMW agregadas en 12 semanas a 4 ºC, y la cantidad mínima de especies de HMW del anticuerpo se encuentra en el intervalo de 1.3-1.6 % (p/p) del total de proteína en la formulación al término de las 12 semanas. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más de una cantidad mínima de especies de HMW agregados en 26 semanas a 4 ºC, y la cantidad mínima de especies de HMW del anticuerpo es menor de 5 % (p/p), 4 % (p/p), 3 % (p/p), 2 % (p/p), 1 % (p/p),

0.5 % (p/p), 0.4 % (p/p), 0.3 % (p/p), 0.2 % (p/p), 0.1 % (p/p) del total de la proteína en las formulaciones al término de la semana 26. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más que una cantidad mínima de especies de HMW agregadas en 26 semanas a 4 ºC, y la cantidad mínima de especies de HMW del anticuerpo se encuentra en el intervalo de 1-2 % (p/p) del total de proteína en la formulación al término de las 26 semanas. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más que una cantidad mínima de especies de HMW agregadas en 26 semanas a 4 ºC, y la cantidad mínima de especies de HMW del anticuerpo se encuentra en el intervalo de 1.4-1.7 % (p/p) del total de proteína en la formulación al término de las 26 semanas. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más de una cantidad mínima de especies de HMW agregados en 14 meses a 4 ºC, y la cantidad mínima de especies de HMW del anticuerpo es menor de 5 % (p/p), 4 % (p/p), 3 % (p/p), 2 % (p/p), 1 % (p/p), 0.5 % (p/p), 0.4 % (p/p), 0.3 % (p/p), 0.2 % (p/p), 0.1 % (p/p) del total de la proteína en las formulaciones al término de los 14 meses. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más que una cantidad mínima de especies de HMW en 14 meses a 4 ºC, y la cantidad mínima de especies de HMW del anticuerpo se encuentra en el intervalo de 1-2 % (p/p) del total de proteína en la formulación al término de los 14 meses. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más que una cantidad mínima de especies de HMW en 14 meses a 4 ºC, y la cantidad mínima de especies de HMW del anticuerpo se encuentra en el intervalo de 1.3-1.7 % (p/p) del total de proteína en la formulación al término de los 14 meses.

En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más de una cantidad mínima de especies de HMW agregadas en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 semanas, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses, 24 meses o más a 25 ºC. En una modalidad, las especies de HMW del anticuerpo constituyen menos de 10 % (p/p), 9 % (p/p), 8 % (p/p), 7 % (p/p), 6 % (p/p), 5 % (p/p), 4 % (p/p), 3 % (p/p), 2 % (p/p), 1 % (p/p), 0.5 % (p/p), 0.4 % (p/p), 0.3 % (p/p), 0.2% (p/p), 0.1 % (p/p) del total de proteína en las formulaciones. En una modalidad, las especies de HMW del anticuerpo constituye 0-0.05 % (p/p), 0.05-0.1 % (p/p), 0.1-0.5 % (p/p), 0.5-1 % (p/p), 1-1.5 % (p/p), 1.5-2 % (p/p), 2-2.5 % (p/p), 2.5-3 % (p/p), 3-3.5 % (p/p), 3.5-4 % (p/p), 4-4.5 % (p/p), 4.5-5 % (p/p), 5-5.5 % (p/p), 5.5-6 % (p/p), 6-6.5 % (p/p), 6.5-7 % (p/p), 7-7.5 % (p/p), 7.5-8 % (p/p), 8-8.5 % (p/p), 8.5-9 % (p/p), 9-9.5 % (p/p), 9.5-10 % (p/p). En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más de una cantidad mínima de especies de HMW agregados en 12 semanas a 25 ºC, y la cantidad mínima de especies de HMW del anticuerpo es menor de 5 % (p/p), 4 % (p/p), 3 % (p/p), 2 % (p/p), 1 % (p/p), 0.5 % (p/p), 0.4 % (p/p), 0.3 % (p/p), 0.2 % (p/p), 0.1 % (p/p) del total de la proteína en las formulaciones al término de la semana 12. En

una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más que una cantidad mínima de especies de HMW agregadas en 12 semanas a 25 ºC, y la cantidad mínima de especies de HMW del anticuerpo se encuentra en el intervalo de 1-2 % (p/p) del total de proteína en la formulación al término de las 12 semanas. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más que una cantidad mínima de especies de HMW agregadas en 12 semanas a 25 ºC, y la cantidad mínima de especies de HMW del anticuerpo se encuentra en el intervalo de 1.5-2 % (p/p) del total de proteína en la formulación al término de las 12 semanas. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más de una cantidad mínima de especies de HMW agregados en 26 semanas a 25 ºC, y la cantidad mínima de especies de HMW del anticuerpo es menor de 5 % (p/p), 4 % (p/p), 3 % (p/p), 2 % (p/p), 1 % (p/p), 0.5 % (p/p), 0.4 % (p/p), 0.3 % (p/p), 0.2 % (p/p), 0.1 % (p/p) del total de la proteína en las formulaciones al término de la semana 26. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más que una cantidad mínima de especies de HMW agregadas en 26 semanas a 25 ºC, y la cantidad mínima de especies de HMW del anticuerpo se encuentra en el intervalo de 1-3 % (p/p) del total de proteína en la formulación al término de las 26 semanas. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más que una cantidad mínima de especies de HMW agregadas en 26 semanas a 25 ºC, y la cantidad mínima de especies de HMW del anticuerpo se encuentra en el intervalo de 1.6-2.2 % (p/p) del total de proteína en la formulación al término de las 26 semanas.

En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más de una cantidad mínima de especies de HMW agregadas en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 semanas, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses, 24 meses o más a 40 ºC. En una modalidad, las especies de HMW del anticuerpo constituyen menos de 10 % (p/p), 9 % (p/p), 8 % (p/p), 7 % (p/p), 6 % (p/p), 5 % (p/p), 4 % (p/p), 3 % (p/p), 2 % (p/p), 1 % (p/p), 0.5 % (p/p), 0.4 % (p/p), 0.3 % (p/p), 0.2 % (p/p), 0.1 % (p/p) del total de proteína en las formulaciones. En una modalidad, las especies de HMW del anticuerpo constituye 0-0.05 % (p/p), 0.05-0.1 % (p/p), 0.1-0.5 % (p/p), 0.5-1 % (p/p), 1-1.5 % (p/p), 1.5-2 % (p/p), 2-2.5 % (p/p), 2.5-3 % (p/p), 3-3.5 % (p/p), 3.5-4 % (p/p), 4-4.5 % (p/p), 4.5-5 % (p/p), 5-5.5 % (p/p), 5.5-6 % (p/p), 6-6.5 % (p/p), 6.5-7 % (p/p), 7-7.5 % (p/p), 7.5-8 % (p/p), 8-8.5 % (p/p), 8.5-9 % (p/p), 9-9.5 % (p/p), 9.5-10 % (p/p). En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más de una cantidad mínima de especies de HMW agregados en 4 semanas a 40 ºC, y la cantidad mínima de especies de HMW del anticuerpo es menor de 5 % (p/p), 4 % (p/p), 3 % (p/p), 2 % (p/p), 1 % (p/p), 0.5 % (p/p), 0.4 % (p/p), 0.3 % (p/p), 0.2 % (p/p), 0.1 % (p/p) del total de la proteína en las formulaciones al término de la semana 4. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más que una

cantidad mínima de especies de HMW agregadas en 4 semanas a 40 ºC, y la cantidad mínima de especies de HMW del anticuerpo se encuentra en el intervalo de 1-3 % (p/p) del total de proteína en la formulación al término de las 4 semanas. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más que una cantidad mínima de especies de HMW agregadas en 4 semanas a 40 ºC, y la cantidad mínima de especies de HMW del anticuerpo se encuentra en el intervalo de 1.8-2.3 % (p/p) del total de proteína en la formulación al término de las 4 semanas.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que se une a PD-1, donde la formulación tiene un pH de 5.2 y comprende (i) amortiguador de acetato de sodio 10 mM, (ii) sacarosa al 8.5 % (p/v) y (iii) polisorbato 80 al 0.005 % (p/v) y donde luego de 14 meses de almacenamiento de 4 ºC, las especies HMW del anticuerpo que se une a PD-1 es menos de 2 % (p/p) del totalidad de la proteína en la formulación farmacéutica.

En otra modalidad específica, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un fragmento de unión al antígeno que se une a PD-1, donde la formulación tiene un pH de 5.2 y comprende (i) amortiguador de acetato de sodio 10 mM, (ii) sacarosa al 8.5 % (p/v) y (iii) polisorbato 80 al 0.005 % (p/v) y donde luego de 14 meses de almacenamiento de 4 ºC, las especies HMW del anticuerpo que se une a PD-1 es menos de 2 % (p/p) del totalidad de la proteína en la formulación farmacéutica.

En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más de una cantidad mínima de especies de LMW fragmentadas (cortadas) en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 semanas, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses, 24 meses, o más a 5±3 ºC. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en al presente forman no más de una cantidad mínima de especies de LMW fragmentadas (cortadas) en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 semanas, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses, 24 meses o más a 25±5 ºC. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más de una cantidad mínima de especies de LMW fragmentadas (cortadas) en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 semanas, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses o 24 meses o más a 40±5 ºC.

En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más de una cantidad mínima de especies de LMW fragmentadas (cortadas) en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 semanas, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses, 24 meses o más a 4 ºC. En una modalidad, las especies de LMW del anticuerpo constituyen menos de 10 % (p/p), 9 % (p/p), 8 % (p/p), 7 % (p/p), 6 % (p/p),

5 % (p/p), 4 % (p/p), 3 % (p/p), 2 % (p/p), 1 % (p/p), 0.5 % (p/p), 0.4 % (p/p), 0.3 % (p/p), 0.2 % (p/p), 0.1 % (p/p) del total de proteína en las formulaciones. En una modalidad, las especies de LMW del anticuerpo constituye 0-0.05 % (p/p), 0.05-0.1 % (p/p), 0.1-0.5 % (p/p), 0.5-1 % (p/p), 1-1.5 % (p/p), 1.5-2 % (p/p), 2-2.5 % (p/p), 2.5-3 % (p/p), 3-3.5 % (p/p), 3.5-4 % (p/p), 4-4.5 % (p/p), 4.5-5 % (p/p), 5-5.5 % (p/p), 5.5-6 % (p/p), 6-6.5 % (p/p), 6.5-7 % (p/p), 7-7.5 % (p/p), 7.5-8 % (p/p), 8-8.5 % (p/p), 8.5-9 % (p/p), 9-9.5 % (p/p), 9.5-10 % (p/p). En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más de una cantidad mínima de especies de LMW fragmentadas (cortadas) en 12 semanas a 4 ºC, y la cantidad mínima de especies de LMW del anticuerpo es menor de 5 % (p/p), 4 % (p/p), 3 % (p/p), 2 % (p/p), 1 % (p/p), 0.5 % (p/p), 0.4 % (p/p), 0.3 % (p/p), 0.2 % (p/p), 0.1 % (p/p) del total de la proteína en las formulaciones al término de la semana 12. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más que una cantidad mínima de especies de LMW fragmentadas (cortadas) en 12 semanas a 4 ºC, y la cantidad mínima de especies de LMW del anticuerpo se encuentra en el intervalo de 0-0.02 % (p/p) del total de proteína en la formulación al término de las 12 semanas. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más que una cantidad mínima de especies de LMW fragmentadas (cortadas) en 12 semanas a 4 ºC, y la cantidad mínima de especies de LMW del anticuerpo es 0.02 % (p/p) del total de proteína en la formulación al término de las 12 semanas. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más de una cantidad mínima de especies de LMW fragmentadas (cortadas) en 26 semanas a 4 ºC, y la cantidad mínima de especies de LMW del anticuerpo es menor de 5 % (p/p), 4 % (p/p), 3 % (p/p), 2 % (p/p), 1 % (p/p), 0.5 % (p/p), 0.4 % (p/p), 0.3 % (p/p), 0.2 % (p/p), 0.1 % (p/p) del total de la proteína en las formulaciones al término de la semana 26. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más que una cantidad mínima de especies de LMW fragmentadas (cortadas) en 26 semanas a 4 ºC, y la cantidad mínima de especies de LMW del anticuerpo se encuentra en el intervalo de 0-0.02 % (p/p) del total de proteína en la formulación al término de las 26 semanas. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más que una cantidad mínima de especies de LMW fragmentadas (cortadas) en 26 semanas a 4 ºC, y la cantidad mínima de especies de LMW del anticuerpo es 0.02 % (p/p) del total de proteína en la formulación al término de las 26 semanas.

En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más de una cantidad mínima de especies de LMW fragmentadas (cortadas) en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 semanas, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses, 24 meses o más a 25 ºC. En una modalidad, las especies de LMW del anticuerpo constituyen menos de 10 % (p/p), 9 % (p/p), 8 % (p/p), 7 % (p/p), 6 % (p/p), 5 % (p/p), 4 % (p/p), 3 % (p/p), 2 % (p/p), 1 % (p/p), 0.5 % (p/p), 0.4% (p/p), 0.3 % (p/p), 0.2 % (p/p),

0.1 % (p/p) del total de proteína en las formulaciones. En una modalidad, las especies de LMW del anticuerpo constituye 0-0.05 % (p/p), 0.05-0.1 % (p/p), 0.1-0.5 % (p/p), 0.5-1 % (p/p), 1-1.5 % (p/p), 1.5-2 % (p/p), 2-2.5 % (p/p), 2.5-3 % (p/p), 3-3.5 % (p/p), 3.5-4 % (p/p), 4-4.5 % (p/p), 4.5-5 % (p/p), 5-5.5 % (p/p), 5.5-6 % (p/p), 6-6.5 % (p/p), 6.5-7 % (p/p), 7-7.5 % (p/p), 7.5-8 % (p/p), 8-8.5 % (p/p), 8.5-9 % (p/p), 9-9.5 % (p/p), 9.5-10 % (p/p). En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más de una cantidad mínima de especies de LMW fragmentadas (cortadas) en 12 semanas a 25 ºC, y la cantidad mínima de especies de LMW del anticuerpo es menor de 5 % (p/p), 4 % (p/p), 3 % (p/p), 2 % (p/p), 1 % (p/p), 0.5 % (p/p), 0.4 % (p/p), 0.3 % (p/p), 0.2 % (p/p), 0.1 % (p/p) del total de la proteína en las formulaciones al término de la semana 12. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más que una cantidad mínima de especies de LMW fragmentadas (cortadas) en 12 semanas a 25 ºC, y la cantidad mínima de especies de LMW del anticuerpo se encuentra en el intervalo de 1-2 % (p/p) del total de proteína en la formulación al término de las 12 semanas. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más que una cantidad mínima de especies de LMW fragmentadas (cortadas) en 12 semanas a 25 ºC, y la cantidad mínima de especies de LMW del anticuerpo se encuentra en el intervalo de 1.4-1.8 % (p/p) del total de proteína en la formulación al término de las 12 semanas. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más de una cantidad mínima de especies de LMW fragmentadas (cortadas) en 26 semanas a 25 ºC, y la cantidad mínima de especies de LMW del anticuerpo es menor de 5 % (p/p), 4 % (p/p), 3 % (p/p), 2 % (p/p), 1 % (p/p), 0.5 % (p/p), 0.4 % (p/p), 0.3 % (p/p), 0.2 % (p/p), 0.1 % (p/p) del total de la proteína en las formulaciones al término de la semana 26.

En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más de una cantidad mínima de especies de LMW fragmentadas (cortadas) en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 semanas, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses, 24 meses o más a 40 ºC. En una modalidad, las especies de LMW del anticuerpo constituyen menos de 10 % (p/p), 9 % (p/p), 8 % (p/p), 7 % (p/p), 6 % (p/p), 5 % (p/p), 4 % (p/p), 3 % (p/p), 2 % (p/p), 1 % (p/p), 0.5 % (p/p), 0.4 % (p/p), 0.3 % (p/p), 0.2 % (p/p), 0.1 % (p/p) del total de proteína en las formulaciones. En una modalidad, las especies de LMW del anticuerpo constituye 0-0.05 % (p/p), 0.05-0.1 % (p/p), 0.1-0.5 % (p/p), 0.5-1 % (p/p), 1-1.5 % (p/p), 1.5-2 % (p/p), 2-2.5 % (p/p), 2.5-3 % (p/p), 3-3.5 % (p/p), 3.5-4 % (p/p), 4-4.5 % (p/p), 4.5-5 % (p/p), 5-5.5 % (p/p), 5.5-6 % (p/p), 6-6.5 % (p/p), 6.5-7 % (p/p), 7-7.5 % (p/p), 7.5-8 % (p/p), 8-8.5 % (p/p), 8.5-9 % (p/p), 9-9.5 % (p/p), 9.5-10 % (p/p). En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más de una cantidad mínima de especies de LMW fragmentadas (cortadas) en 4 semanas a 40 ºC, y la cantidad mínima de especies de LMW del

anticuerpo es menor de 5 % (p/p), 4 % (p/p), 3 % (p/p), 2 % (p/p), 1 % (p/p), 0.5 % (p/p), 0.4 % (p/p), 0.3 % (p/p), 0.2 % (p/p), 0.1 % (p/p) del total de la proteína en las formulaciones al término de la semana 4. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más que una cantidad mínima de especies de LMW fragmentadas (cortadas) en 4 semanas a 40 ºC, y la cantidad mínima de especies de LMW del anticuerpo se encuentra en el intervalo de 3-5 % (p/p) del total de proteína en la formulación al término de las 4 semanas. En una modalidad, los anticuerpos formulados proporcionados en la presente forman no más que una cantidad mínima de especies de LMW fragmentadas (cortadas) en 4 semanas a 40 ºC, y la cantidad mínima de especies de LMW del anticuerpo se encuentra en el intervalo de 3,7-4.8 % (p/p) del total de proteína en la formulación al término de las 4 semanas.

En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente permanecen estables y tienen una densidad de partículas subvisibles que cumplen con el estándar de la farmacopedia estadounidense (USP) para la administración intravenosa luego del almacenamiento en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 semanas, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses, 24 meses, o más a 5±3 ºC. En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en al presente permanecen estables y tienen una densidad de partículas subvisibles que cumple con el estándar de la farmacopea estadounidense (USP) para la administración intravenosa luego del almacenamiento en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 semanas, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses, 24 meses o más a 25±5 ºC. En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente permanecen estables y tienen una densidad que cumple con el estándar de la farmacopea estadounidense (USP) para la administración intraenosa luego del almacenamiento en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 semanas, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses o 24 meses o más a 40±5 ºC.

En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente tienen una densidad de partículas subvisibles que cumplen con el estándar de la USP para la administración intravenosa luego del almacenamiento de 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 26 semanas, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 14 meses, 24 meses o más a 4 ºC. En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas tienen una densidad de ≥2 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 50.000 conteos/ml, 40.000 conteos/ml, 30.000 conteos/ml, 25.000 conteos/ml, 20.000 conteos/ml, 15.000 conteos/ml, 10.000 conteos/ml, 5000 conteos/ml, 2500 conteos/ml, 2000 conteos/ml, 1500 conteos/ml o 1000 conteos/ml. En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas tienen una densidad de ≥10 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 6000 conteos/ml, 5000

conteos/ml, 4000 conteos/ml, 3000 conteos/ml, 2000 conteos/ml, 1000 conteos/ml, 900 conteos/ml, 800 conteos/ml, 700 conteos/ml, 600 conteos/ml, 500 conteos/ml, 400 conteos/ml, 300 conteos/ml, 200 conteos/ml o 100 conteos/ml. En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas tienen una densidad de ≥25 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 600 conteos/ml, 500 conteos/ml, 400 conteos/ml, 300 conteos/ml, 200 conteos/ml, 100 conteos/ml o 50 conteos/ml.

En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente luego de 12 semanas de almacenamiento a 4 ºC tienen una densidad de ≥2 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 25.000 conteos/ml. En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente luego de 12 semanas de almacenamiento a 4 ºC tienen una densidad de ≥2 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 20.000 conteos/ml. En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente luego de 12 semanas de almacenamiento a 4 ºC tienen una densidad de ≥10 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 1.000 conteos/ml. En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente luego de 12 semanas de almacenamiento a 4 ºC tienen una densidad de ≥10 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 500 conteos/ml. En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente luego de 12 semanas de almacenamiento a 4 ºC tienen una densidad de ≥25 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 200 conteos/ml. En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente luego de 12 semanas de almacenamiento a 4 ºC tienen una densidad de ≥25 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 150 conteos/ml. En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente luego de 12 semanas de almacenamiento a 4 ºC tienen una densidad de ≥2 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 20.000 conteos/ml y una densidad de ≥10 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 500 conteos/ml y una densidad de ≥25 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 150 conteos/ml.

En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente luego de 26 semanas de almacenamiento a 4 ºC tienen una densidad de ≥2 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 10.000 conteos/ml. En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente luego de 26 semanas de almacenamiento a 4 ºC tienen una densidad de ≥2 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 8000 conteos/ml. En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente luego de 26 semanas de almacenamiento a 4 ºC tienen una densidad de ≥10 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 1000 conteos/ml. En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente luego de 26 semanas de almacenamiento a 4 ºC tienen una densidad de ≥10 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 500 conteos/ml. En una modalidad, las

formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente luego de 26 semanas de almacenamiento a 4 ºC tienen una densidad de ≥25 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 200 conteos/ml. En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente luego de 26 semanas de almacenamiento a 4 ºC tienen una densidad de ≥25 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 150 conteos/ml. En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente luego de 26 semanas de almacenamiento a 4 ºC tienen una densidad de ≥2 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 8000 conteos/ml y una densidad de ≥10 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 500 conteos/ml y una densidad de ≥25 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 150 conteos/ml.

En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente luego de 12 semanas de almacenamiento a 25 ºC tienen una densidad de ≥2 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 30.000 conteos/ml. En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente luego de 12 semanas de almacenamiento a 25 ºC tienen una densidad de ≥2 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 28.000 conteos/ml. En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente luego de 12 semanas de almacenamiento a 25 ºC tienen una densidad de ≥10 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 5000 conteos/ml. En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente luego de 12 semanas de almacenamiento a 25 ºC tienen una densidad de ≥10 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 2000 conteos/ml. En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente luego de 12 semanas de almacenamiento a 25 ºC tienen una densidad de ≥25 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 2000 conteos/ml. En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente luego de 12 semanas de almacenamiento a 25 ºC tienen una densidad de ≥25 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 1200 conteos/ml. En una modalidad, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente luego de 12 semanas de almacenamiento a 25 ºC tienen una densidad de ≥2 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 28.000 conteos/ml y una densidad de ≥10 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 2000 conteos/ml y una densidad de ≥25 µm de partículas subvisibles de menos de alrededor de 1200 conteos/ml.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que se une a PD-1, donde la formulación tiene un pH de 5.2 y comprende (i) amortiguador de acetato de sodio 10 mM, (ii) sacarosa al 8.5 % (p/v) y (iii) polisorbato 80 al 0.005 % (p/v) y donde luego de 26 semanas de almacenamiento a 4 ºC, la formulación farmacéutica tiene una densidad de ≥2 µm de partículas subvisibles es menor de alrededor de 8000 conteos/ml y una

densidad de ≥10 µm de partículas subvisibles es menor de alrededor de 500 conteos/ml y una densidad de ≥25 µm de partículas subvisibles es menor que alrededor de 150 conteos/ml. En otra modalidad específica, se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende un fragmento de unión al antígeno que se une a PD-1, donde la formulación tiene un pH de 5.2 y comprende (i) amortiguador de acetato de sodio 10 mM, (ii) sacarosa al 8.5 % (p/v) y (iii) polisorbato 80 al 0.005 % (p/v) y donde luego de 26 semanas de almacenamiento a 4 ºC, la formulación farmacéutica tiene una densidad de ≥2 µm de partículas subvisibles es menor de alrededor de 8000 conteos/ml y una densidad de ≥10 µm de partículas subvisibles es menor de alrededor de 500 conteos/ml y una densidad de ≥25 µm de partículas subvisibles es menor que alrededor de 150 conteos/ml.

4.6 Métodos para realizar las formulaciones farmacéuticas

En otro aspecto, también se proporciona un método para realizar las diversas formulaciones farmacéuticas descritas en la presente.

En determinadas modalidades, el método para realizar las diversas formulaciones farmacéuticas descritas en la presente comprende: (a) cultivar una célula en un medio, donde la célula comprende uno o más polinucleótidos que comprenden una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena pesada, una cadena ligera o tanto una cadena pesada como una cadena ligera del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este proporcionado en la presente; (b) recolectar el medio; y (c) someter el medio a una serie de etapas de purificación.

Las células utilizadas en la presente pueden ser cualquier tipo de célula que utiliza un experto en la técnica en la producción de proteínas (por ejemplo, producción de anticuerpos). En determinadas modalidades, la célula es una célula CHO. En otras modalidades, la célula es una célula HEK293. El medio utilizado en la presente puede ser cualquier medio de cultivo celular adecuado, que incluye cualquier complemento adecuado para la célula específica (por ejemplo, célula CHO) utilizada.

En determinadas modalidades de los métodos, las etapas de purificación comprenden: (i) una cromatografía de afinidad; (ii) una inactivación viral; (iii) una cromatografía de intercambio de iones; (iv) una filtración viral; y (v) una ultrafiltración/diafiltración.

En una modalidad, la cromatografía de afinidad es una cromatografía de afinidad de proteína A. En otra modalidad, la etapa de inactivación viral es una etapa de inactivación viral de pH bajo. En aun otra modalidad, la cromatografía de intercambio de iones es una cromatografía de intercambio de aniones. En una modalidad, la cromatografía de afinidad es una cromatografía de afinidad de proteína A, la etapa de inactivación viral es una etapa de inactivación viral de pH bajo, En otra modalidad, la etapa de inactivación viral es una etapa de inactivación viral de pH bajo y la cromatografía de intercambio de iones es una cromatografía de intercambio de aniones. En aun otra modalidad, la cromatografía de afinidad es una cromatografía de afinidad de proteína A y la

cromatografía de intercambio de iones es una cromatografía de intercambio de aniones. En aun otra modalidad, la cromatografía de afinidad es una cromatografía de afinidad de proteína A, la etapa de inactivación viral es una etapa de inactivación viral de pH bajo y la cromatografía de intercambio de iones es una cromatografía de intercambio de aniones. Por consiguiente, en una modalidad específica de los métodos, las etapas de purificación comprenden: (i) una cromatografía de afinidad de proteína A; (ii) una inactivación viral de pH bajo; (iii) una cromatografía de intercambio de aniones; (iv) una etapa de filtración viral; y (v) una ultrafiltración/diafiltración.

En otra modalidad, la cromatografía de afinidad es una cromatografía de afinidad de proteína G. En aun otra modalidad, la etapa de inactivación viral puede ser inactivación de solvente/detergente, pasteurización o inactivación de UV o una combinación de estos. En aun otra modalidad, la cromatografía de intercambio de aniones puede usar cualquier medio de intercambio de aniones comercialmente disponible, tal como Q o DEAE. En aun otra modalidad, la cromatografía de intercambio de aniones es una cromatografía de intercambio de aniones multimodal.

En algunas modalidades, el método para realizar las diversas formulaciones farmacéuticas descritas en la presente que comprende adicionalmente una etapa de formulación.

Por lo tanto, en una modalidad, el método para realizar las diversas formulaciones farmacéuticas descritas en la presente comprende: (a) cultivar una célula en un medio, donde la célula comprende uno o más polinucleótidos que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena pesada, una cadena ligera o tanto una cadena pesada y una cadena ligera del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este proporcionado en la presente; (b) recolectar el medio; y (c) someter el medio a una serie de etapas de purificación, que comprende (i) una cromatografía de afinidad de proteína A; (ii) una etapa de inactivación viral de pH bajo; (iii) una cromatografía de intercambio de aniones; (iv) una etapa de filtración viral; y (v) una ultrafiltración/diafiltración; y (d) formular el retenido de la etapa de ultrafiltración/diafiltración.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado que normalmente les atribuye el experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Si bien se pueden utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente en la práctica o en la prueba de la descripción, se describen en la presente métodos y materiales adecuados.

Todas las solicitudes, publicaciones, patentes y otras referencias, citas de GenBank y citas de ATCC citadas en la presente se incorporan por referencia en su totalidad. En caso de conflicto, prevalecerá la memoria descriptiva, que incluye las definiciones.

Tal como se usa en la presente, las formas singulares "un/una", "y" y "el/la" incluyen referencias al plural a menos que el contexto claramente indique lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a una "secuencia de péptidos" incluye una pluralidad de dichas secuencias y así sucesivamente.

Tal como se utilizará en la presente, los valores numéricos se presentan frecuentemente en un formato de intervalos a lo largo del documento. El uso de un formato de intervalos es meramente para la conveniencia y brevedad y no debe interpretarse como una limitación inflexible del alcance de la invención a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por consiguiente, el uso de un intervalo incluye, de forma expresa, todos los posibles subintervalos, todos los valores numéricos individuales dentro de ese intervalo y todos los valores numéricos o valores numéricos que incluyen números enteros dentro de dichos intervalos y fracciones de los valores o de los números enteros dentro de los intervalos a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Esta construcción aplica sin importar el alcance del intervalo en todos los contextos a lo largo del presente documento de patente. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a un intervalo de 90-100 % incluye 91-99 %, 92-98 %, 93-95 %, 91-98 %, 91-97 %, 91-96 %, 91-95 %, 91-94 %, 91-93 % y así sucesivamente. La referencia a un intervalo de 90-100 % también incluye 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 95 %, 97 %, *etc.*, así como también 91.1 %, 91.2 %, 91.3 %, 91.4 %, 91.5 %, *etc.*, 92.1%, 92.2 %, 92.3 %, 92.4 %, 92.5 %, *etc.*, y así sucesivamente.

Además, la referencia a un intervalo de 1-3, 3-5, 5-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-100, 100-110, 110-120, 120-130, 130-140, 140-150, 150-160, 160-170, 170-180, 180-190, 190-200, 200-225, 225-250 incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, *etc.* En un ejemplo adicional la referencia a un intervalo de 25-250, 250-500, 500-1000, 1000-2500, 2500-5000, 5000-25 000, 25 000-50 000 incluye cualquier valor o intervalo numérico dentro o que comprende tales valores, por ejemplo, 25, 26, 27, 28, 29…250, 251, 252, 253, 254…500, 501, 502, 503, 504…, etc.

Como también se utiliza en la presente, se describe una serie de intervalos a lo largo del presente documento. El uso de una serie de intervalos incluye combinaciones de los intervalos superiores e inferiores para proporcionar otro intervalo. Esta construcción aplica sin importar el alcance del intervalo en todos los contextos a lo largo del presente documento de patente. Por lo tanto, por ejemplo, con referencia a una serie de intervalos tales como 5-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-75, 75-100, 100-150, incluye intervalos tales como 5-20, 5-30, 5-40, 5-50, 5-75, 5-100, 5-150 y 10-30, 10-40, 10-50, 10-75, 10-100, 10-150 y 20-40, 20-50, 20-75, 20-100, 20-150, y así sucesivamente.

Con fines de brevedad, se utilizan determinadas abreviaturas en la presente. Un ejemplo es la abreviatura con una letra sola para representar residuos de aminoácidos. Los aminoácidos y sus abreviaturas de tres letras o de una letra correspondientes son los siguientes:

alanina	Ala	(A)
Arginina	Arg	(R)
asparagina	Asn	(N)
ácido aspártico	Asp	(D)
Cisteína	Cys	(C)
ácido glutámico	Glu	(E)
glutamina	Gln	(Q)
glicina	Gly	(G)
Histidina	His	(H)
isoleucina	Ile	(I)
Leucina	Leu	(L)
lisina	Lys	(K)
metionina	Met	(M)
Fenilalanina	Phe	(F)
Prolina	Pro	(P)
serina	Ser	(S)
treonina	Thr	(T)
triptófano	Trp	(W)
tirosina	Tyr	(Y)
valina	Val	(V)

La invención se describe generalmente en la presente mediante el uso de lenguaje afirmativo para describir las diversas modalidades. La invención también incluye específicamente modalidades en las que se excluye el objeto particular, totalmente o en parte, tales como sustancias o materiales, etapas y condiciones de métodos, protocolos, procedimientos, ensayos o análisis. Por lo tanto, a pesar de que la invención no se expresa generalmente en la presente en términos de lo que la invención no incluye, los aspectos que no se incluyen expresamente en la invención se describen igualmente en la presente.

Se han descrito varias modalidades de la invención. Sin embargo, se comprenderá que se pueden realizar diversas modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Por consiguiente, los siguientes ejemplos pretenden ilustrar, pero no limitar el alcance de la invención descrita en las reivindicaciones.

6. EJEMPLOS

[0101] Los ejemplos en esta sección (es decir, Sección 5) se proporcionan a modo ilustrativo y

no taxativo.

6.1 Ejemplo 1: Generación de anticuerpos anti-PD-1

6.1.1 Generación de anticuerpos anti-PD-1

Se generaron inicialmente mAb PD-1-IgG1 originales mediante métodos de inmunización de ratones usando el antígeno del dominio extracelular (ECD) de PD-1 humana o células transfectadas CHO-hPD-1. La caracterización de un grupo de hibridoma identificó un subclon designado PD1Sub1 que produce un anticuerpo PD-1 antihumano, PD-L1 no bloqueador y PD-L2 no bloqueador (datos no mostrados) con K_D ~ 6 nM medidos mediante Biacore® con respecto al antígeno soluble. Los genes de V_H y V_L de ratón del hibridoma de PD1Sub1 se secuenció y se utilizó para injertar una CDR humana en las regiones constantes humanas γ1 y κ de los genes de marco de V_H y V_L humanos más homólogos (IgH1-f y Vκ4-1, respectivamente) mediante el uso de las regiones J más cercanas (IgH J6 y Igκ J2, respectivamente). Para las regiones de V_H y V_L de HG1 de línea germinal humana solamente, los segmentos de CDR3 de ratón se colocaron en los genes de línea germinal de marco de V_H y V_L humanos, IgH 1-f y Vκ 4-1, respectivamente.

Las líneas de células HEK-293c18 estables que expresan ya sea anticuerpos con injerto de CDR o de HG1 de línea germinal en construcciones Deciduous™ con AID estable (deaminasa inducida por activación) se generaron para el uso en una plataforma de maduración por afinidad SHM-XEL™ (AnaptysBio, San Diego, CA). La generación in situ de diversidad genética en el dominio variable del anticuerpo tuvo como resultado células que expresan variantes de afinidad superior del anticuerpo original. Estas se aislaron mediante citometría de flujo usando hPD-1 monomérica o dimérica. Múltiples etapas de purificación y selección por afinidad proporcionaron 6 corredores y 45 clones. Sanger y una secuenciación profunda de estos clones, junto con eventos "*SHM in silico*" adicionales, tuvieron como resultado etapas de mutagénesis dirigida al sitio que incorporó mutaciones enriquecidas en CDR de V_H y V_L. Las 12 muteínas de unión por afinidad más altas se caracterizaron adicionalmente de forma bioquímica, biofísica para determinar cinéticas de unión a PD-1 y para determinar la unión a PD-1 de longitud completa expresadas en la superficie de las células CHO. La caracterización funcional de los anticuerpos purificados se llevó a cabo en dos ensayos: competencia de PD-L1 por la unión a la PD-1 de superficie celular y actividad inhibitoria de la producción de IL-2 de la reactivación de linfocitos T CD4+ humanos activados.

En función de estos métodos, se generaron los anticuerpos anti-PD-1 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6, tal como se muestra en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Caracterización de anticuerpos anti-PD-1

ID de anticuerpo	HC/LC TOPO ID del vector	Mutaciones HC/LC de HG1 con injerto de CDR	K_D (Biacore) K_D (KinExA)	Competencia de PD-L1 (IC_{50})	Inhibición de IL-2 de linfocitos T $CD4^+$ (EC_{50})
PD1AB-1	3015/3017	original/original	5 nM (n=4) 575 pM (n=2)	>100 nM (n=4)	22 ± 4 nM (n=5)
PD1AB-2	3015/3193	original/línea germinal	5 nM (n=2) 425 pM (n=1)	>100 nM (n=2)	27 ± 4 nM (n=3)
PD1AB-3	3653/3646	D76N/S77N	7 nM (n=2) 350 pM (n=1)	>100 nM (n=1)	21 nM (n=1)
PD1AB-4	3653/3193	D76N/línea germinal	6 nM (n=2) 500 pM (n=1)	>100 nM (n=1)	23 nM (n=1)
PD1AB-5	3650/3193	V24A/línea germinal	6 nM (n=2) 400 pM (n=1)	>100 nM (n=1)	15 nM (n=1)
PD1AB-6	3650/3017	V24A/original	6 nM (n=2) 450 pM (n=1)	>100 nM (n=1)	16 ± 3 nM (n=3)

6.1.2 Ensayo de reactivación CD4+ en PBMC humanas o sangre entera humana

La expresión de PD-1 fue inducida en PBMC humanas aisladas del sistema de reducción de leucocitos (LRS, por sus siglas en inglés) con una activación de PHA de 48 horas a 37 ºC. Se purificaron los linfocitos T CD4+ de PBMC mediante el uso de kits de aislamiento de CD4 (Miltenyi Biotec, San Diego, CA) y se volvieron a colocar en placas de 96 pocillos con anti-CD3 inmovilizado o anti-CD3 más anti-PD-1 titulado o anticuerpos de control de isotipo hIgG1. Los sobrenadantes se recolectaron a las 24 y 48 horas para determinar las citosinas de IL-2, IFN-γ y IL-17. Todos los seis clones anti-PD-1 mostraron una inhibición similar de EC_{50}, que varían de 20-36 nM para IL-2, 34-58 nM para IFN-γ y 27-41 nM para IL-17, como se muestra en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Comparación de la actividad de atenuación de linfocitos T de 6 anticuerpos principales en un ensayo de reactivación de PBMC

	nM	PD1AB-1	PD1AB-3	PD1AB-2	PD1AB-4	PD1AB-5	PD1AB-6	hIgG1
IL-2	EC_{50} EC_{75} nM	21 ± 9 40 ± 9 (n=6)	24 ± 5 46 ± 9 (n=2)	24 ± 8 42 ± 9 (n=6)	20 ± 7 39 ± 8 (n=6)	36 ± 11 58 ± 18 (n=2)	24 ± 7 33 ± 5 (n=6)	> 133
IFN-γ	EC_{50} EC_{75} nM	46 ± 21 85 ± 31 (n=3)	ND	58 ± 14 91 ± 29 (n=3)	34 ± 21 64 ± 29 (n=3)	ND	36 ± 22 67 ± 30 (n=3)	> 133
IL-17	EC_{50} EC_{75} nM	41 ± 9 65 ± 9 (n=5)	ND	36 ± 12 59 ± 10 (n=5)	27 ± 11 52 ± 11 (n=5)	ND	37 ± 11 56 ± 13 (n=5)	> 133

La inhibición de la función de los linfocitos T específicos se evaluó luego en una matriz de sangre entera humana. La sangre humana recién extraída y heparinizada se colocó en placas en pocillos inmovilizados con anti-CD3 o anti-CD3 más anti-PD-1 titulado o anticuerpos de control de isotipo hIgG1. El plasma recolectado a 24 y 48 horas se midió para determinar IL-2 (24 horas) e IFN- γ/IL-17 (48 horas). En comparación con otros tres clones de anticuerpos evaluados, el PD1AB-6 mostró un aumento en la potencia de 2-3 veces en la inhibición específica de IL-2 (EC_{50} 4.0+0.9 nM, n=4), IFN- γ (EC_{50} 4.1+2.2 nM, n=2) e IL-17 (EC_{50} 3.6+1.2 nM, n=3), tal como se muestra en la **Tabla 11**.

Tabla 11. Comparación de la actividad de atenuación de linfocitos T de 4 moléculas principales en un ensayo de sangre entera

EC_{50} Nm		PD1AB-1	PD1AB-2	PD1AB-4	PD1AB-6	hIgG1
IL-2	Hu (n=4)	8,3 ± 2.7	8,4 ± 1.1	10.2 ± 2.0	4.0 ± 0.9	> 133
hIFN-γ	Hu (n=2)	5.9 ± 0.8	7.6 ± 0.9	9.2 ± 1.3	4.1 ± 2.2	> 133
hIL-17	Hu (n=3)	7.2 ± 1.3	8,9 ± 2.3	9.9 ± 3.7	3.6 ± 1.2	> 133

6.1.3 Ensayo de unión al ligando basado en células

Para evaluar la competencia del ligando, se llevó a cabo un ensayo de unión a la célula para evaluar los seis clones del anticuerpo identificados. Brevemente, los clones de anticuerpo individuales en concentraciones semilogarítmicas de 100 nM a 100 pM se mezclaron previamente con DyL650-PD-L1 10 nM antes de agregar células PD-1-CHO humanas (2 x 10^5 células) durante 45 minutos en hielo. Las células se lavaron luego antes de analizar la unión DyL650-PD-L1 en un BD FACSArray™ y se graficó la intensidad de fluorescencia media con respecto al anticuerpo de control de isotipo en cada concentración. Tal como se muestra en las **FIGS. 1A**-**1B**, PD1AB-6, así como también los otros cinco clones, que incluyen el clon original PD1AB-1, no mostró una competencia significativa con respecto a la unión de DyL650-PD-L1 hasta 100 nM. En contraste, MDX 4H1 (AnaptysBio, San Diego, CA), un antagonista, un anticuerpo PD-1 de bloqueo de ligandos antagonista bloqueó de forma dependiente a la dosis la unión a PD-L1 etiquetado, lo que generó una unión de EC_{50} ~ 5-10 nM.

6.1.4 Mapeo de epítopos

Se determinó el epítopo de PD-1 mediante la resolución de la estructura de cristal del Fab PD1AB-6 en complejo con el dominio extracelular de PD-1 humana a una resolución de 1.8 Å. La interacción del Fab PD-1:PD1AB-6 ocurre en un lateral distal de PD-1 con respecto al sitio de interacción PD-1:PD-L1 (**FIG. 2**), consistente con la observación de que PD-L1 y PD1AB-6 no compite por la unión a PD-1. El Fab PD1AB-6 se une contra una lámina β de PD-1, con interacciones sustanciales formadas con un bucle de PD-1 compuesto por los residuos 100-105 (**FIG. 3**). R104 en PD-1 acopla múltiples interacciones polares con residuos en el CDR H1 de Fab. El residuo adyacente G103 también genera una interacción polar estrecha con el Fab. Tanto R104 como G103 sufren una mutación en la PD-1 de ratón (a una histidina y una arginina, respectivamente), lo que proporciona una lógica estructural para la falta de unión de PD1AB-6 a PD-1 murina. Las regiones de Fab de PD1AB-6 que interactúan con PD-1 son las CDR H1, H2, H3, L1 y L2. Los detalles atómicos de las interacciones de PD-1:Fab de PD1AB-6 se describen en la **Tabla 12**. Se describen los residuos HC y LC que interactúan con el epítopo de PD-1. Las abreviaturas son de la siguiente manera: HB - enlace de hidrógeno, HYD - interacción hidrofóbica, ION - interacción iónica.

Tabla 12. Detalles atómicos de la interacción de PD1AB-6:PD-1

Tipo	Cadena	Pos	Cadena	Pos
HB	PD-1	ASN33.Nδ2	H	ALA71.O
HB	PD-1	THR51.Oγ1	L	SER50.O
HB	PD-1	SER57.Oγ	H	ASP69.Oδ2
HYD	PD-1	LEU100.Cδ1	L	PHE55.Cζ
HYD	PD-1	LEU100.Cδ1	L	LEU115.CD1
HB	PD-1	ASN102.Nδ2	L	TYR114.O
HB	PD-1	ASN102.Oδ1	L	SER117.N
HB	PD-1	ASN102.O	H	TYR50.Oη
HB	PD-1	GLY103.O	H	TYR126.Oη
HB	PD-1	ARG104.Nη2	H	LYS47.O
HB	PD-1	ARG104.Nη1	H	ASP48.O
HB	PD-1	ARG104.Nη2	H	ASP69.Oζ1
ION	PD-1	ARG104.Nη2	H	ASP69.Oζ1
HB	PD-1	ASP105.Oδ1	H	SER125.Oγ
HB	PD-1	HIS107.Nδ1	L	SER50.Oγ
HB	PD-1	SER109.Oγ	L	SER50.O

6.1.5 Generación de variantes de PD1AB-6

Se generaron el anticuerpo IgG1 PD1AB-6 (PD1AB-6-IgG1) y el anticuerpo IgG4PE con Fc modificada (PD1AB-6-4PE). Se diseñó PD1AB-6-4PE para tener una función efectora mediada por Fc significativamente inferior. La región CH, γ4 contiene dos sustituciones de aminoácidos no estándar, S228P y L235E (sistemas de numeración EU, Kabat y Wu 1991). La serina 228, un tipo de aminoácido común en la bisagra de IgG4, cambió a prolina, un tipo de aminoácido comúnmente menos observado en IgG4 y un aminoácido altamente conservado en IgG1. Este cambio redujo significativamente el nivel de "medio anticuerpo" que se observa comúnmente en la producción del anticuerpo subclase IgG4. La leucina 235, uno de los aminoácidos críticos implicados en las interacciones de cadena pesada con los receptores Fcγ cambió a ácido glutámico. La sustitución de L235E redujo significativamente la interacción de la cadena γ4 con FcγR, lo que eliminó el ADCC y la eliminación medida por el receptor Fc de las células normales que expresan PD-1. Además, la

falta inherente de la unión del complemento mediante la cadena pesada de γ4 deja a la molécula PD1AB-6-4PE desprovista de función CDC. Se generaron otras dos variantes para minimizar la afinidad de unión a C1q para CDC reducida (**FIG. 4**). Para generar PD1AB-6-K3, se sustituyó la lisina 322 con alanina en PD1AB-6-IgG1. Se informó que la sustitución de K322A suprime la unión de C1q en rituximab, un anticuerpo quimérico con una Fc de IgG1 humana (Idusogie *et ál.,* 2000, J. Immunol. 164(8):4178-84). Se generó PD1AB-6-4P mediante la conversión de la estructura principal de Fc del PD1AB-6-IgG1 a la estructura principal de Fc-de IgG4 con sustitución S228P. La serina 228, un tipo de aminoácido común en la bisagra de IgG4, cambió a prolina, un tipo de aminoácido comúnmente menos observado en IgG4 y un aminoácido altamente conservado en IgG1. Este cambio reduce significativamente el nivel de "medio anticuerpo" que se observa frecuentemente en la producción del anticuerpo subclase IgG4. Se informó que el anticuerpo IgG4 atenúa la función de ADCC y CDC (Overdijk *et ál*., 2012, J. Immunol.. 189(7):3430-38). Todos los cambios se crearon en la región CH sin cambios en las regiones variables. Las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera de PD1AB-6-IgG1 se etiquetan LC_PD1AB-6-IgG1 y HC_PD1AB-6-IgG1, respectivamente (**FIG. 4**). Las dos variantes de cadena pesada incluyen HC_PD1AB-6-IgG1-K322A y HC_PD1AB-6-IgG4P. El LC_PD1AB-6-IgG1 de cadena ligera se empareja con las tres cadenas pesadas individuales para generar PD1AB-6-IgG1, PD1AB-6-K3 y PD1AB-6-4P, respectivamente.

6.1.6 Desarrollo de línea celular y fabricación de anticuerpos a partir de transfección transitoria

6.1.6.1 Clonación molecular de las cadenas pesada y ligera

El vector de expresión de LC de IgG pFUSE2ss-CLIg-hk y el vector de expresión de HC de IgG pFUSEss-CHIg-hG1 se adquirieron de InvivoGen (San Diego, CA).

La secuencia de aminoácidos que codifica LC_PD1AB-6-IgG1 (**FIG. 4**) se convirtió en una secuencia génica optimizada por codón para la expresión de la proteína en células de mamífero. Los sitios de enzimas de restricción EcoRI en el extremo 5’ y NheI en el extremo 3' se agregaron al gen optimizado. El gen de LC optimizado con los sitios EcoRI y NheI se sintetizaron mediante la producción de un fragmento de inserción. El vector de expresión de LC de IgG pFUSE2ss-CLIg-hk fue digerido con EcoRI y NheI, lo que produjo aproximadamente un fragmento pFUSE2ss-CLIg-hk-EcoRI/NheI de 3.5 kb. El fragmento de inserción se ligó al fragmento pFUSE2ss-CLIg-hk-EcoRI/NheI lo que tiene como resultado la producción de pJS-1 que es pFUSE2ss-CLIg-hk-LC_PD1AB-6-IgG1.

La secuencia de aminoácidos que codifica HC_PD1AB-6-IgG1, HC_PD1AB-6-IgG1-K322A oHC_PD1AB-6-IgG4P (**FIG. 4**) se convirtió en una secuencia génica optimizada por codón para la expresión de la proteína en células de mamífero. Se agregaron los sitios de enzimas de restricción EcoRI en el extremo 5', una región constante desde un codón de terminación (luego del extremo 3' de la secuencia de HC en pFUSEss-CHIg-hG1) a HpaI en el extremo 3'. Los genes optimizados con

los sitios EcoRI y Hpai se sintetizaron, lo que produjo los fragmentos de inserción que contienen los genes que codifican HC_PD1AB-6-IgG1, HC_PD1AB-6-IgG1-K322A y HC_PD1AB-6-IgG4P, respectivamente. El vector de expresión de HC de IgG pFUSEss-CHIg-hG1 fue digerido con EcoRI y HpaI, lo que produjo aproximadamente un fragmento pFUSEss-CHIg-hG1-EcoRI/HpaI de 3.4 kb. Los fragmentos de inserción se ligaron al fragmento pFUSEss-CHIg-hG1-EcoRI/HpaI lo que tuvo como resultado la producción de pJS-2, pJS-3 y pJS-12, que son pFUSEss-CHIg-hG1-HC_PD1AB-6-IgG1, pFUSEss-CHIg-hG1-HC_PD1AB-6-IgG1-K322A y pFUSEss-CHIg-hG1-HC_PD1AB-6-IgG4P, respectivamente,

6.1.6.2 Producción de proteínas

Todas las tres variantes de PD1AB-6-IgG1, PD1AB-6-K3 y PD1AB-6-4P se fabricaron a escala de laboratorio en matraces de agitación para estudios de eficacia in vitro e in vivo. Los anticuerpos PD1AB-6-4P y PD1AB-6-K3 para estudios toxicológicos diferentes a GLP y caracterización adicional se fabricaron en biorreactores de 50 L (tanques agitados de 50 L y bolsas wave de 50 L) mediante el uso del sistema de expresión FreeStyle™ MAX CHO, así como también el sistema de expresión Expi293™ de Life Technologies (Carlsbad, CA). El sistema de expresión FreeStyle™ MAX CHO se utilizó para la transfección transitoria de células CHO-S mediante el uso del protocolo estándar del fabricante. El sistema de expresión Expi293™ se utilizó para la transfección transitoria de células Expi293 mediante el uso del protocolo estándar del fabricante. Se utilizó una relación de 3:2 de la cadena ligera con respecto a la cadena pesada para la mezcla de ADN a 1 mg por 1 L de cultivo durante la transfección. Las células se cultivaron a 0.5 millones de células/mL en un biorreactor de 50 L a 37 ºC y se cultivaron durante la noche para lograr 1 millón de células/mL. Las células se transfectaron mediante el uso de protocolos estándar del fabricante. Un día luego de la transfección, el butirato de sodio 1 mM más 1 % v/v del medio de alimentación (Yeastolate, CHO CD EfficientFeed™ A, Glutamax y glucosa) se agregó al biorreactor, y la temperatura disminuyó a 32 ºC. Se cultivaron cuarenta litros de células más aditivos para un tanque de agitación de 50 L y 25 L de células más aditivos se cultivaron para un biorreactor wave de 50 L. La viabilidad y titulación de células se monitorearon todos los días y se recolectaron lotes cuando la viabilidad celular disminuyó debajo del 50 %. Se utilizó un instrumento Vi-Cell™ para el análisis de viabilidad y se utilizó un Octet RED equipado con un sensor de IgG antihumano para el análisis de titulación mediante el anticuerpo purificado para determinar la curva estándar. Las células y sobrenadantes se recolectaron mediante el uso de columnas de filtración de profundidad y esterilización GE Life Sciences, se utilizaron cápsulas ULTA Prime GF 5 µm para una filtración de profundidad seguida de cápsulas de esterilización ULTA Pure HC de 0.6/0.2 µm. Se concentraron los sobrenadantes clarificados se concentraron 5-8 veces mediante el uso de filtración de flujo cruzada, se utilizó un límite de 50 Kd Kvick™ Lab SCU de GE Life Science para TFF. Se suministra la titulación y densidades celulares

máximas obtenidas para cada isotipo en la recolección en **Tabla 13**.

Tabla 13. Productividad en un biorreactor por lote alimentado (50 litros).

Grupo celular de isotipo	Línea celular/volumen	Titulación (mg/L)	Densidad celular en la recolección (1×10^6 células/mL)
PD1AB-6-4P	Expi293/25L	22	3.2
PD1AB-6-4P	CHO-S/50L	9	3
PD1AB-6-K3	Expi293/50L	31	4.5
PD1AB-6-K3	CHO-S/50L	15	2

6.1.6.3 Purificación de proteínas

La purificación de los materiales producidos se llevó a cabo mediante una serie de etapas de purificación posterior que incluyeron cromatografía por afinidad de proteína A e inactivación de virus de pH baja, seguido de etapas de cromatografía de interacción IEX (Capto™ Adhere & Capto™ SP ImpRes). El anticuerpo purificado se formula de forma volumétrica mediante un intercambio de amortiguador contra amortiguador (succinato 10 mM, pH 5.5, sacarosa al 9 %, PS20 al 0.05 %), filtrado a través de un filtro de 0.2 µm y se dividió en alícuotas.

Se llevó a cabo una cromatografía de afinidad de la proteína A con MabSelect SuRe™, diseñada para capturar el producto y para retirar las impurezas relacionadas con el proceso. La etapa de inactivación del virus posterior se llevó a cabo bajo condición ácida (pH 3.4 ± 0.1 durante 45 min.) seguido de condicionamiento del grupo de inactivación hasta pH 5.5 ± 0.1. Luego de la inactivación del virus, un intercambio de aniones se utilizó en un modo de flujo continuo para la etapa de pulido intermedia mediante el uso de Capto™ Adhere para eliminar impurezas tales como agregados, ADN, proteína de células hospedadoras y endotoxina. El grupo del producto se condicionó hasta pH 6.5 ±0.1 y la conductividad se redujo hasta 2 mS/cm antes de la siguiente del proceso. El intercambiador de cationes Capto™ SP ImpRes se utilizó como una etapa de pulido y el producto se resolvió a 10 mS/cm. El anticuerpo se sometió a intercambio de amortiguador en una solución madre (succinato 10 mM, sacarosa al 9 %, PS20 al 0.05 %, pH 5.5) y se concentró hasta 20 mg/m. El grupo del producto se filtró luego a través de un filtro de 0.2 µm y se separó en alícuotas.

6.1.7 Ensayo de unión a PD-1 basado en células

La unión de PD1AB-6-IgG1 se evaluó en células CHO que expresan PD-1 humana y PD-1 de cynomolgus (**FIGS. 5A-5B**) y en PBMC humana primaria (**FIG. 6**) y PBMC de cynomolgus (**FIG. 7**).

Las células CHO que expresan PD-1 humana y PD-1 de cynomolgus se incubó con diversas concentraciones del anticuerpo PD1AB-6-IgG1 no etiquetado durante 30 minutos a 4 ºC, se lavó y

se tiñó con Fc de IgG antihumana (eBioscience, San Diego, CA) durante 30 minutos a 4 ºC. Se utilizó la Fc de IgG1 humana como un control negativo. El PD1AB-6-IgG1 se une a PD-1 humana expresado en células CHO con un EC_{50} = 0.4 nM y se une a PD-1 de cynomolgus expresada en células CHO con un EC_{50} = 0.8 nM (**FIGS. 5A-5B**).

Las PBMC humanas se activaron con anti-CD3 unida a la placa 1 µg/mL durante 3 días para inducir una expresión de PD-1 en linfocitos T. Las células se incubaron con diversas concentraciones del anticuerpo PD1AB-6-IgG1 no etiquetado durante 30 minutos a 4 ºC, se lavó y se tiñó con Fc de IgG antihumana (eBioscience, San Diego, CA) durante 30 minutos a 4 ºC. Se utilizó la Fc de IgG1 humana como un control negativo. Se determinó el MFI geométrico en linfocitos T CD4+. Los datos de 1 de 2 donantes humanos saludables como se muestra en la **FIG. 6**.

Las PBMC de cynomolgus se activaron con CD3/CD28 anticynomulgus 1 µg/mL durante 2 días para inducir la expresión de PD-1 en linfocitos T. Las células se incubaron con diversas concentraciones del anticuerpo PD1AB-6-IgG1 no etiquetado durante 30 minutos a 4 ºC, se lavaron y se tiñeron con Fc de IgG antihumana (eBioscience) durante 30 minutos a 4 ºC. Se utilizó la Fc de IgG1 humana como un control negativo. Se determinó el MFI geométrico en linfocitos T CD4+. Los datos de 1 de 2 donantes cynomolgus como se muestra en la **FIG. 7**.

6.1.8 Ensayo de unión al receptor de Fc

Para confirmar los objetivos de una generación de variantes, es decir, una disminución de la función efectora mediada por FcγR, unión de FcγR a las variantes PD1AB-6-K3 y PD1AB-6-4P se analizaron mediante dos metodologías. En primer lugar, la unión se evaluó con ensayos de desplazamiento de FcγR mediante detección Cisbio Tag-lite® (**FIGS. 8A-8D**). Las células HEK293 modificadas para expresar FcγR específicas (FcγRI, FcγRIIIa o FcγRIIb) preetiquetadas con un tinte de donante de terbio (Tb) se mezclaron con controles de referencia o anticuerpos PD1AB-6-IgG1, PD1AB-6-K3 y PD1AB-6-4P en concentraciones logarítmicas que varían de 10000 nM a 0.1 pM. Se agregó luego un segundo humano-hIgG-d2 (aceptor) para competir por la unión al receptor. La detección de una señal de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET, por sus siglas en inglés) generada mediante la proximidad de Tb-d2 se mide y es inversamente proporcional a FcγR de unión a la variante PD1AB-6. Tal como se muestra en las **FIGS. 8A-8D**, la variante PD1AB-6-K3 mostró la disminución de la unión al FcγRIIIa (CD16), el receptor de afinidad baja en células NK responsable de la actividad de ADCC. La unión a FcγRI (expresada en granulocitos, células dendríticas (DC) o monocitos) fue similar a la molécula PD1AB-6-IgG1.

En segundo lugar, se evaluaron las variantes PD1AB-6-K3 y PD1AB-6-4P en los ensayos de unión basados en FACS (**FIGS. 9A-9C**). Brevemente, las líneas celulares de expresión de FcγRI-CHO o FcγRIIIaV158-CHO se desacoplan y se lavan antes de mezclarse con las variantes PD1AB-6-K3 y PD1AB-6-4P en diferentes concentraciones durante 1 hora en hielo. Las células unidas a la variante

de PD1AB-6 se detectaron con un anticuerpo secundario antihumano de cabra $F(ab')_2$ conjugado a PE etiquetado durante una hora adicional en hielo, se lavaron y se fijaron antes del análisis mediante FACS y la intensidad de fluorescencia promedio se graficó en cada concentración. La variante de PD1AB-6-4P devolvió EC_{50} de unión significativamente superiores (>15X and >21X) contra líneas de FcγRI y FcγRIIIa, respectivamente (**FIGS. 9A-9C**).

6.1.9 Ensayo de ADCC *in vitro*

La capacidad de las variantes PD1AB-6 para inducir ADCC se evaluó en ensayos de cocultivo que implican células citolíticas (NK) de donantes saludables y células objetivos que expresan PD-1. Las células objetivo (NCI-OCI-Ly3) tratadas previamente con variantes PD1AB-6 se cocultivaron con células NK activadas durante 4 horas. La concentración de LDH de sobrenandantes se utilizó para calcular una lisis específica. Se calculó EC_{50} (nM) mediante Prism. La barra de error representa triplicados experimentales. Los datos son 2 representantes de 4 donantes saludables individuales. Tal como se muestra en las **FIGS. 10A-10B**, la titulación de PD1AB-6-IgG1 induce la ADCC dependiente de la dosis, mientras que PD1AB-6-K3 redujo la actividad de ADCC.

6.1.10 Ensayo de CDC in vitro

La capacidad de las variantes de PD1AB-6 para inducir CDC se evaluó mediante el uso de linfocitos $CD20^+$ NCI-OCI-Ly3 que expresan PD-1. Las células objetivo (NCI-OCI-Ly3) tratadas previamente con anticuerpos se cultivaron en un medio libre de suero complementado con 5 % de complemento de conejo durante 4 horas. Se determinó la lisis celular mediante células 7-AAD^+ mediante FACS. Los datos son representativos de los 3 experimentos independientes: (i) actividad de CDC de PD1AB-6-IgG1 e IgG1 anti-CD20; (ii) actividad de CDC de PD1AB-6-IgG1 y PD1AB-6-K3; (iii) actividad de CDC de PD1AB-6-4P y el anticuerpo de IgG1 anti-DP-1 de ratón comercial. Como se muestra en la **FIG. 11**, PD1AB-6-K3 no indujo consistentemente CDC (n=3). El PD1AB-6-IgG1 y PD1AB-6-4P original tampoco inducen CDC. Esto no se debió a la resistencia de la línea celular objetivo a la destrucción complementaria, ya que la IgG1 anti-CD20 indujo repetidamente CDC dependiente de la dosis en células NCI-OCI-Ly3 en presencia del complemento de conejo al 5 %.

6.2 Ejemplo 2: Ensayos de actividad

6.2.1 Ensayo de activación de linfocitos T humanos

Las evaluaciones funcionales de variantes PD1AB-6 en la inhibición de la función efectora de linfocitos T se llevaron a cabo mediante dos métodos. En un ensayo, las células mononucleares de sangre periférica se preactivaron para expresar PD-1 y se reestimularon en presencia de PD1AB-6-K3 soluble (**FIGS. 12**). Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes saludables se preactivaron con el mitógeno, PHA, durante 48 horas para aumentar la expresión de PD-1. Estas células se reestimularon luego mediante el uso de Dynabeads® (Life Technologies, Carlsbad, CA) conjugadas con anti-CD3 en presencia de variantes PD1AB-6 diluidas en un intervalo

de concentración final de 100 nM a 0.1 nM. La activación de linfocitos T se midió mediante el uso de niveles de IL-2 en sobrenadantes de cultivos en una posestimulación de 24 h. Como se muestra en la **FIG. 12**, PD1AB-6-K3 y las otras dos variantes mostraron una actividad inhibitoria de linfocitos T potente en este ensayo con un EC_{50} de 5-25 nM.

Se utilizó un segundo ensayo para la medición directa ex vivo de PD1AB-6-K3 en la inhibición de la función de linfocitos T (**FIG. 13**). Esto se realizó colocando directamente sangre entera humana fresca en placas de 96 pocillos correcubiertas con anti-CD3 +/- PD1AB-6-K3 y midiendo los niveles de IL-17 y IFN-γ como lecturas de activación de linfocitos T. Se utilizó CTLA4Ig (Orencia®) como un control positivo en estos ensayos y se utilizó el fragmento de Fc de IgG humana como un control negativo. Como se muestra en la **FIG. 13**, en general, PD1AB-6-K3 tiende hacia una mejor eficacia que PD1AB-6-4P. El control negativo, Fc de hIgG, no mostró actividad con una EC_{50} > 100 nM.

6.2.2 Ensayos de reactividad cruzada en ratones cynomolgus

La determinación de la reactividad cruzada en monos cynomolgus funcional con PD1AB-6-K3 principal se llevó a cabo de forma similar a las muestras humanas, mediante el uso de PBMC de cynomolgus aisladas de forma reciente, activadas con CD3, CD28 y variantes PD1AB-6 anticynomolgus de la manera indicada. Se utilizó CTLA4Ig como un control positivo en estos ensayos y se utilizó Fc de hIgG1 como un control negativo. Los sobrenadantes del cultivo se eliminaron luego de 48 horas para determinaciones de citosinas mediante el uso de ensayos de MSD de IL-2 de cynomolgus. Tal como se muestra en la Tabla 14, estos ensayos demostraron que PD1AB-6-K3 atenuó la secreción de citosina de linfocitos T de cynomolgus a niveles comparables al control positivo CTLA4Ig y la actividad fue comparable a la observada en los ensayos humanos.

Tabla 14. Actividad de PD1AB-6-K3 en un ensayo de PBMC de cynomolgus

	PD1AB-6-IgG1	**PD1AB-6-K3**	**PD1AB-6-4P**	**CTLA4Ig**
	IL-2 EC_{50} (nM)			
NHP1	0.28	0.24	<0.1	No se realizó
NHP2	4.9	2.5	1.24	No se realizó
NHP3	N.D.	9.24	16.5	14
NHP4	N.D.	1.22	1.23	6

6.2.3 Mecanismo de acción in vitro

Diversos anticuerpos que se unen a las moléculas de superficie de linfocitos T tal como CD3 y CD4, conducen a la señalización y regulación por disminución posterior de la expresión de superficie de aquellas moléculas. Ya que el anticuerpo PD1AB-6 se diseña para proporcionar una señal agonista mediante PD-1, fue de interés evaluar la expresión de PD-1 luego del tratamiento con PD1AB-6 in

vitro.

6.2.3.1 Disminución de la expresión de PD-1 luego del tratamiento con PD1AB-6

Una PBMC humana de diferentes donantes se activó con anti-CD3 unido a la placa 1 µg/mL + anti-CD28 unido a la placa 0.25 µg/mL con diversas concentraciones de IgG1 de control soluble o PD1AB-6-IgG1. Luego de una incubación de 4 a 72 horas, las células se tiñeron para determinar CD3, CD45RO y PD-1 con el fin de evaluarla expresión de PD-1 en linfocitos T. Las **FIGS. 14A-14C** muestran la expresión reducida de PD-1 en linfocitos T CD3+ humanos luego de 48 horas de tratamiento con PD1AB-6-IgG1. El análisis de la expresión de PD-1 mostró que el tratamiento con PD1AB-6-IgG1 provocó la disminución de la expresión de PD-1 en la superficie de linfocitos T (histograma representativo de un donante en las **FIGS. 14A-14B** y el análisis de la intensidad de fluorescencia media a 48 horas, a través de tres donantes y diversas concentraciones de anticuerpos en la **FIG. 14C**). La disminución de PD-1 se observó tan temprano como 4 horas de incubación con PD1AB-6-IgG1. La disminución de la expresión de PD-1 de la superficie se debió probablemente a que PD1AB-6 indujo la señalización mediante PD-1 y fue a través de mecanismos similares a lo que se observó con la señalización del receptor de linfocitos T (San Jose *et ál.*, 2000, Immunity 12(2):161-70).

6.3 Ejemplo 3: Caracterización fisicoquímica de variantes PD1AB-6

Los pesos moleculares teóricos, puntos isoeléctricos y coeficientes de extinción para las variantes PD1AB-6-K3 y PD1AB-6-4P en función de las secuencias de aminoácidos se proporcionan en la **Tabla 15**. Los pesos moleculares representan solamente la parte de aminoácidos de los anticuerpos y no incluyen la masa relacionada con la glicosilación y las modificaciones químicas.

Tabla 15. Propiedades fisicoquímicas teóricas de PD1AB-6-K3 y PD1AB-6-4P

Propiedad	**PD1AB-6-K3**	**PD1AB-6-4P**
Cantidad de aminoácidos	1346	1340
Peso molecular, kD	147810.1	147581.6
Punto isoeléctrico	7.6	6.7
Coeficiente de extinción, mL/mg/cm	1.58	1.58

6.3.1 Espectro UV

El espectro UV de las variantes de anticuerpos PD-1 se midió con un espectrofotómetro NanoDrop™ 2000c UV-Vis (Thermo Scientific) que muestra el espectro de absorción de proteínas típico.

6.3.2 Concentración de proteína

Concentración por A280: Las concentraciones de proteína de los anticuerpos se midió mediante la

absorción en una longitud de onda de 280 nm (A280) mediante el uso de un espectrofotómetro NanoDrop™ 2000c UV-Vis. Un valor de 1.58 mL/mg/cm fue utilizado para el coeficiente de extinción molar.

Concentración por BCA: Las concentraciones de proteína de los anticuerpos también se midieron mediante el uso del protocolo estándar con el kit de ensayo de proteína BCA (n.º de Cat 23250) de Thermo Scientific. Se utilizó BSA como la proteína estándar en un intervalo de 0.1-1 mg/ml. Las concentraciones medidas por A280 cumplen satisfactoriamente con las concentraciones medidas por el ensayo de BCA.

6.3.3. Caracterización por SDS-PAGE

Se llevaron a cabo electroforesis de gel SDS-PAGE reducida y no reducida estándar y electroforesis capilar en materiales de sustancia de fármaco de PD1AB-6-K3 y PD1AB-6-4P expresados en células HEK 293 y utilizada en el estudio de toxicología no GLP. Adicionalmente, se llevaron a cabo electroforesis de gel SDS-PAGE reducida y no reducida y electroforesis capilar en materiales de PD1AB-6-K3 y PD1AB-6-4P expresados en células CHO. No se observó agregación o fragmentación significativa para ambas variantes. Se encontró que ambas cadenas pesada y ligera permanecieron intactas. Se observaron diferencias no significativas para los materiales expresados en células HEK 293 y CHO (no se muestran datos).

6.3.4 Caracterización por cromatografía de exclusión por tamaño

Se utilizó SEC para cuantificar la fracción de monómero, especies de peso molecular alto (HMWS o agregados) y especies de peso molecular bajo (LMWS de fragmentos) de las dos variantes a través de la producción, en la sustancia de fármaco de toxicología no GLP y durante la formulación y evaluación de estabilidad. Se utilizó el método de plataforma EBD SEC. Las identidades de los picos se confirmaron mediante el uso de un detector de dispersión de luz de múltiples ángulos en línea. Los resultados de SEC para los materiales de sustancia de fármaco PD1AB-6-K3 y PD1AB-6-4P expresados en las células HEK 293y utilizados en el estudio de toxicología no GLP se enumeran en la **Tabla 16**. Los resultados para las dos variantes expresadas en las células CHO también se enumeran para la comparación. Los datos presentados en la Tabla 16 muestran que PD1AB-6-K3 utilizados en el estudio de toxicología no GLP tiene un porcentaje de HMWS de 2.5 por ciento. No se detectó LMWS en ninguno de los MAb. No existe una diferencia significativa en los perfiles de SEC iniciales entre PD1AB-6-K3 y PD1AB-6-4P expresados en HEK. El aumento leve de HMWS observado en materiales expresados en las células CHO se debe a la manipulación del material durante la formulación final.

Tabla 16. Perfil SEC-HPLC de variantes de PD1AB-6 MAb

Variante MAb	Sistema de expresión	Lote n.º	Área pico de HMWS, %	Área pico de monómero, %	Área pico de LMWS, %
PD1AB-6-K3	HEK 293	PD1AB-6-K3-001	2.5	97.5	ND*
	CHO	3359-08A, pH 5.5	4.0	96.0	ND
PD1AB-6-4P	HEK 293	PD1AB-6-4P-001	2.8	97.2	ND
	CHO	3371-07A, pH 5.5	7.2	92.8	ND

* ND = No detectado

6.3.5 Espectrometría de masas

Se midieron los espectros de masa de las cadenas pesadas y ligeras intactas de anticuerpos reducidos. Los anticuerpos se trataron con PNGasa y luego se redujeron con una incubación de TCEP 20 mM durante 120 min a temperatura ambiente. Se retiró el polisorbato 20 de las muestras mediante el uso de columnas de agitación de eliminación de detergente Pierce® y las muestras se ejecutaron en LC/MS mediante el uso de Agilent 4200 ESI-TOF. Las masas para las dos variantes se muestran en la **Tabla 17**.

Tabla 17. Pesos moleculares medidos de variantes de PD1AB-6

Isotipo	**PD1AB-6-4P**	**PD1AB-6-K3**
Lote ID	PD1AB-6-4P_001	PD1AB-6-K3_001
Peso molecular de la HC, Da	49484.38	49598,7
Peso molecular de la LC, Da	24182.31	24182.42
Peso molecular total, Da	147333.38	147562.24

6.3.6 Enfoque isoeléctrico

Se llevó a cabo el enfoque isoeléctrico (IEF) para determinar el punto isoeléctrico (pI) mediante el uso de un método a base de gel estándar para los materiales de sustancia de fármaco de PD1AB-

6-K3 y PD1AB-6-4P expresados en células HEK 293 y utilizado en el estudio de toxicología no GLP. Adicionalmente, se llevó a cabo IEF en material expresado en células CHO. Los pI medidos para PD1AB-6-K3 expresados en HEK 293 y CHO son 7.8 y 7.8, respectivamente (datos no mostrados). Los resultados sugieren que PD1AB-6-K3 podrían formularse a pH de ≤ 6.3.

Para la comparación, los pI medidos para PD1AB-6-4P expresados en HEK 293 y CHO son 7.5 y 7.6, respectivamente (datos no mostrados).

6.3.7 Análisis de unión Biacore®

Los anticuerpos de variante PD1AB-6 se analizaron en Biacore® T200 para determinar la unión al antígeno de PD1 humano mediante el uso del método de captura. La IgG antihumana específica de Fc se inmovilizó en Fc2 y la Fc1 se dejó en blanco como un canal de referencia. Los anticuerpos PD1 purificados fueron capturados en IgG antihumana y el antígeno PD1 humano producido de forma interna (PD1_002) se hizo fluir en ambos canales mediante el uso de dos series de dilución de 100 nM a 200 pM para determinar la cinética de unión. La PD-1 utilizada fue el dominio extracelular de PD-1 humana (residuos 32-160) expresados en E.Coli como cuerpos de inclusión y se replegaron. La superficie fue regenerada entre cada concentración de antígeno mediante el uso de cloruro de magnesio 3 M. Los ejemplos de cinéticas de unión, así como también los valores de k_{on}, k_{off} y K_D para PD1AB-6-IgG1, PD1AB-6-4P y PD1AB-6-K3 se muestran en las **FIGS. 15A-15C**. Las tres variantes tuvieron tasas de asociación y disociación similares al antígeno de PD-1 con valores de K_D comparables de 19-22 nM.

6.3.8 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se llevó a cabo calorimetría diferencial de barrido para determinar el punto de fusión de PD1AB-6-K3 y PD1AB-6-4P expresado en células HEK 293 y CHO mediante el uso de un NanoDSC (TA Instruments, New Castle, DE) en amortiguador de succinato 10 mM, pH 5.5, sacarosa al 9 %, polisorbato 20 al 0.05 % en una concentración de anticuerpo de 2 mg/ml (**FIG. 16**). La IgG1 de tipo salvaje expresada en CHO se evaluó en amortiguador de acetato 25 mM, pH 6.0 con NaCl 25 mM para la comparación. Se observaron tres transiciones de fusión para todas las variantes PD1AB-6. La T_m de Fab de las variantes se encuentra en el intervalo 76 – 79 ºC. La T_m de Fab de PD1AB-6-K3 es 79 °C, lo que indica una estabilidad térmica alta y es similar a la del tipo salvaje (**Tabla 18**). No existe diferencia significativa entre la T_m de PD1AB-6-K3 expresada en células HEK 293 y CHO.

Tabla 18. Temperaturas de transición para MAb PD1AB-6 medidas mediante calorimetría diferencia de barrido

Variante MAb	Sistema de expresión	ΔH_{cal} (kJ/mol)	T_{m1}, ℃	T_{m2}, ℃	T_{m3}, ℃
IgG1 de tipo salvaje	CHO	1989	72.9	78,1	84.4
PD1AB-6-K3	HEK 293	2949	69.6	78,7	85.9
	CHO	3711	68,1	78,7	85.9
PD1AB-6-4P	HEK 293	2812	70.0	75.5	78,0
	CHO	NA*	NA	NA	NA

* NA = No disponible (evaluación no realizada)

6.3.9 Endotoxina

La endotoxina se midió mediante el uso de Endosafe®-PTS™ de Charles River a base de LAL. Todos los anticuerpos utilizados tuvieron niveles de endotoxina < 0.05 EU/mg. Específicamente, los anticuerpos utilizados para el estudio de toxicidad en cynomolgus no GLP tuvo niveles de endotoxina de 0.03 EU/mg.

6.3. 10 Solubilidad

La solubilidad aproximada de PD1AB-6-K3 y PD1AB-6-4P expresadas en células CHO y se determinó mediante ultrafiltración en ProBioGen AG (Berlin, Alemania). Las muestras de MAb en amortiguador de succinato 10 mM, pH 5.5-6.0, sacarosa al 9 % se concentraron mediante centrifugación mediante el uso de membrana 50KD PES. La solubilidad aparente de las muestras expresadas en células CHO fue ≥ 270 mg/mL. La solubilidad aparente de las muestras expresadas en ProBioGen fue ≥ 170 mg/mL. Estos resultados indican que la solubilidad de PD1AB-6-K3 es adecuada para la formulación subcutánea (SC).

6.3.11 Viscosidad/Inyectabilidad

El aumento en la viscosidad en concentraciones de proteína altas es un problema potencial para los productos de fármaco previstos para la administración SC. Generalmente, el máximo aceptado para la viscosidad del producto es 20 cP. La viscosidad de las muestras PD1AB-6-K3 y PD1AB-6-4P expresadas en las células CHO fue determinada mediante el uso de un método a base de un chip microfluido mVROC. La viscosidad de la muestra se midió en una concentración de MAb de 175 mg/mL en amortiguador de succinato 10 mM, pH 5.5-6.0, sacarosa al 9 %. La viscosidad de PD1AB-6-K3 fue 15-17 cP. Estos resultados indican que PD1AB-6-K3 es adecuada para la administración mediante el uso de condiciones de administración SC estándares de un volumen de 1 mL, una

velocidad de flujo de 6 mL/min, una jeringa de 1 mL y una aguja de 27g1/2” a concentraciones de hasta 175 mg/mL.

Para la comparación, la viscosidad de PD1AB-6-4P fue de 20-22 cP en la misma concentración.

6.3.12 Osmolalidad

La osmolalidad de las muestras PD1AB-6-K3 y PD1AB-6-4P expresadas en células CHO en ProBioGen y formuladas en concentraciones de proteína altas se determinó mediante un método de descenso crioscópico. Las formulaciones evaluadas contuvieron 100 mg/mL o 175 mg/mL de proteína en amortiguador de succinato 10 mM, pH 5.5, sacarosa 9 %. La osmolalidad de PD1AB-6-K3 fue 379 mOsm/kg para la formulación de 100 mg/mL y 388 mOsm/kg para la formulación de 175 mg/mL. Los resultados muestran que PD1AB-6-K3 puede formularse a concentraciones altas que tienen una osmolalidad aceptable para la administración SC. Para la comparación, la osmolalidad de PD1AB-6-4P fue 387 mOsm/kg para la formulación de 100 mg/mL y 396 mOsm/kg para la formulación de 175 mg/mL.

6.4 Ejemplo 4: Preformulación y estudio de estabilidad preliminar

6.4.1 Resumen de la estabilidad preliminar y la preformulación

Se llevaron a cabo estudios de resistencia térmica y física (agitación y congelación/descongelación) en PD1AB-6-K3 y PD1AB-6-4P para evaluar y comparar el almacenamiento a largo plazo y las obligaciones de manipulación.

Se llevó a cabo una evaluación de resistencia térmica inicial en formulaciones de PD1AB-6-4P (HEK 293) en amortiguador de succinato a pH 5.0, 5.5, 6.0 o 6.5. Luego, se llevó a cabo una evaluación de resistencia térmica más amplia en formulaciones de PD1AB-6-K3 (CHO) y PD1AB-6-4P (CHO) en 4 amortiguadores diferencias en el mismo intervalo de pH. Los amortiguadores evaluados fueron acetato a pH 5.0, 5.5, o 6.0, histidina a pH 5.0, 5.5, 6.0, o 6.5, succinato a pH 5.0, 5.5, 6.0 o 6.5, y citrato a pH 5.0, 5.5, 6.0 o 6.5. Todas las formulaciones contuvieron anticuerpo 20 mg/mL, amortiguador 10 mM, sacarosa al 9 % y polisorbato 20 al 0.05 %. Para preparar estas formulaciones, se concentraron PD1AB-6-K3 y PD1AB-6-4P y el amortiguador se intercambió en cada uno de los cuatro amortiguadores con sacarosa al 9 % a pH 6.0 mediante ultrafiltración, seguido de la adición de polisorbato 20 y ajuste de pH al pH de la formulación final deseado mediante HCl y/o NaOH.

En todos los estudios, 0.25-0.35 mL del anticuerpo formulado se colocaron en viales de vidrio de borosilicato 2 cc USP tipo 1, tapados con tapones recubiertos FluroTec™ y sellados. Las muestras se sometieron a ensayo en diversos puntos temporales para determinar la agregación mediante SEC, la turbiedad mediante absorbancia a una longitud de onda de 360 nm (A360), particulados visibles mediante observación visual, particulados subivisibles mediante microscopía óptica y particulados submicrones mediante dispersión de luz dinámica.

6.4.2 Resistencia térmica

En los estudios de resistencia térmica, los viales se mantuvieron a 40 ºC con controles a 5 ºC. En función de los datos SEC, las velocidades de degradación del monómero a 40 ºC y 5 ºC se calcularon y se compararon. Las tasas de degradación para PD1AB-6-K3 almacenado durante hasta 8 semanas a 40 ºC se graficaron en la **FIG. 17**, que muestra un intervalo de pH óptimo de 5.5-6.5. Las mediciones del tamaño de las partículas submicrones y la turbiedad confirman, en general, los resultados SEC (**FIGS. 18 y 19**). Todas las formulaciones permanecieron estables durante 12 semanas a 5 ºC (**FIG. 20**). El amortiguador de succinato a pH 5.5 proporciona una estabilidad de almacenamiento esperada de > 1 año a 5 ºC durante una formulación de 20 mg/mL de PD1AB-6-K3.

6.4.3 Congelación/descongelación

En un estudio de congelamiento/descongelamiento inicial, las muestras de la sustancia de fármaco de PD1AB-6-K3 y PD1AB-6-4P expresadas en células HEK 293 y CHO y formuladas a 10-20 mg/mL en amortiguador de succinato o histidina 10 mM a pH 5.5-6.0, sacarosa al 9 % y polisorbato 20 al 0.005-0.05 % se sometieron a dos o tres ciclos de congelamiento/descongelamiento diarios a –80 °C/5 °C. Los estudios no mostraron cambios en el estado de agregación de las variantes (**Tabla 19**).

Tabla 19. Contenido de monómero de PD1AB-6-K3 y PD1AB-6-4P formulado en amortiguadores diferentes antes y después de ciclos de congelamiento/descongelamiento diarios a –80°C/5°C

Amortiguador	Concentración de la proteína, mg/mL	Sistema de expresión material	Cantidad de ciclos C/D	Monómero de PD1AB-6-K3, %		Monómero de PD1AB-6-4P, %	
				Inicial	Luego de C/D	Inicial	Luego de C/D
Succinato 10 mM, pH 5.5, sacarosa al 9 %, PS20 al 0.05 %	16-21	HEK	2	97.0	96.4	97.5	97.5
Histidina 10 mM, pH 5.5, sacarosa al 9 %, PS20 al 0.05 %	10-21	HEK	2	96.8	96.6	97.5	97.8
Succinato 10 mM, pH 5.5, sacarosa al 9 %, PS20 al 0.005 %	20	CHO	3	97.0	96.2	96.9	96.1

Succinato 10 mM, pH 5.5, sacarosa al 9 %, PS20 al 0.05 %	20	CHO	3	96.9	96.3	97.1	96.2
Succinato 10 mM, pH 6.0, sacarosa al 9 %, PS20 al 0.005 %	20	CHO	3	96.8	96.0	97.0	96.1
Succinato 10 mM, pH 6.0, sacarosa al 9 %, PS20 al 0.05 %	20	CHO	3	96.6	96.0	97.2	96.1
Succinato 10 mM, pH 5.5, sacarosa al 9 %, PS20 al 0.05 %	100	CHO	3	97.9	98.5	97.0	97.7
Succinato 10 mM, pH 5.5, sacarosa al 9 %, PS20 al 0.05 %	170	CHO	3	97.4	98,4	98,0	97.6

Se llevó a cabo un estudio de congelamiento/descongelamiento adicional en muestras que contienen sustancia de fármaco de PD1AB-6-K3 y PD1AB-6-4P 100 mg/mL y 170 mg/mL expresada en células CHO en ProBioGen. Estas muestras se formularon en amortiguador de succinato 10 mM a pH 5.5, sacarosa al 9 %, polisorbato 20 al 0.05 %. Las muestras se sometieron a 3 ciclos diarios de congelamiento/descongelamiento a –80 °C /5 °C. Ninguna de las dos variantes muestran cambios en el estado de agregación en los ciclos de congelamiento y descongelamiento repetidos (**Tabla 19**). Estos datos sugieren que una formulación líquida congelada que contiene hasta PD1AB-6-K3 170 mg/mL es posible para estudios de toxicologia GLP y FIH.

6.4.4 Agitación

En este estudio, las muestras que contienen anticuerpos 20 mg/mL, amortiguador de succinato 10 mM, pH 5.5-6.0, sacarosa al 9 % y polisorbato 20 al 0.005-0.05 % se agitaron mediante vórtex continuamente durante hasta 7 días a 5 °C. No se observó una degradación y/o fragmentación significativa en ninguna de las muestras. Estos resultados muestran que PD1AB-6-K3 puede formularse exitosamente mediante cantidades de tensioactivo aceptable para la administración SC.

6.4.5 Osmolalidad

Se determinó la osmolalidad de PD1AB-6-K3 formulada en diferentes formulaciones. La formulación A contuvo PD1AB-6-K3 125 mg/mL en amortiguador de acetato 10 mM, pH 5.2, sacarosa al 8.5 % (p/v) y polisorbato 80 al 0.005 % (p/v). La formulación B contuvo PD1AB-6-K3 125 mg/mL en amortiguador de acetato 10 mM, pH 5.2, sacarosa al 9 % (p/v) y polisorbato 80 al 0.005 % (p/v) La osmolalidad de PD1AB-6-K3 fue de 345 mOsm/kg para la Formulación A y 399 mOsm/kg para la Formulación B. Como resultado, PD1AB-6-K3 se formuló como Formulación A (PD1AB-6-K3 125 mg/mL en amortiguador de acetato 10 mM, pH 5.2, sacarosa al 8.5 % (p/v) y polisorbato 80 al 0.005 % (p/v).

5.5 Ejemplo 5: Proceso de fabricación de la sustancia de fármaco y el producto de fármaco

La sustancia de fármaco se formuló de manera volumétrica a una concentración de PD1AB-6-K3 125 mg/mL en amortiguador de acetato de sodio 10 mM, pH 5.2, con sacarosa al 8.5 % (p/v) y polisorbato 80 al 0.005 % (p/v). Un diagrama de las etapas de cultivo y recolección de células corriente arriba se proporciona en la **FIG. 21A** y un diagrama de flujo de las etapas de purificación corriente abajo se proporciona en la **FIG. 21B**.

El proceso de fabricación comenzó con la descongelación de 1 vial del banco de células principal (MCB, por sus siglas en inglés). Los contenidos del vial de MCB se dispersaron en un medio de crecimiento y se centrifugaron. El sobrenadante se descartó y las células se transfirieron en un matraz de agitación de 250 mL. Las células se propagaron en matraces de agitación en 3 subcultivos. La temperatura, CO_2 y la agitación se monitorearon y controlaron. El conteo de células y viabilidad se midieron en cada subcultivo. Cuando las células alcanzaron la densidad celular objetivo, la suspensión celular se utilizó para inocular la bolsa de cultivo celular de 50 L para una expansión adicional.

La suspensión celular acumulada de los matraces de agitación se transfirió a una bolsa de cultivo celular de 50 L con un medio de cultivo. La temperatura, el ángulo de agitación y el flujo de gas se monitorearon; el conteo celular y la viabilidad se midieron a diario. Cuando las células alcanzaron la densidad celular objetivo, la suspensión celular se utilizó para inocular el biorreactor de uso único de 250 L.

La suspensión celular se transfirió al biorreactor de uso único de 250 L con un medio de crecimiento. El biorreactor se operó en un modo de lotes alimentados con monitoreo de la temperatura, el pH, la

agitación y la concentración de oxígeno disuelto y controlado mediante el uso de un sistema de control automático. El conteo de células y viabilidad se midieron a diario. El cultivo celular se alimentó a diario a partir del día 3 a través del día antes del cultivo, con una adición de glucosa y soluciones antiespumantes cuando fue necesario. El cultivo se inició si la viabilidad celular disminuyó a ≤ 60 % o en el día 14, el que haya ocurrido primero.

El biorreactor de 250 L se cultivó y las células y desechos se retiraron mediante filtración de profundidad y filtración de membrana de 0.2 µm. El filtro se purgó con fosfato de sodio 20 mM y un amortiguador de cloruro de sodio 150 mM, pH 7.0, para asegurar que se cultivara la máxima cantidad de producto. El cultivo volumétrico se separó en alícuotas en bolsas de cultivo de 200 L (filtración de membrana de 0.2 µm), se muestreó para determinar la concentración del producto y la evaluación de la endotoxina y se transfirió para procesamiento corriente abajo con el fin de purificar la sustancia de fármaco de PD1AB-6-K3 del volumen sin procesar.

La purificación de la sustancia de fármaco volumétrica de PD1AB-6-K3 a partir de la recolección corriente arriba consistió en una serie de etapas que incluyeron cromatografía con proteína A (MabSelect SuRe™) y una inactivación de virus con pH bajo seguido de una cromatografía de intercambio de aniones multimodal (Capto™ adhere).

En primer lugar, se equilibró una columna de resina MabSelect SuRe™, operada en un modo volumétrico, con fosfato de sodio 20 mM / amortiguador a base de cloruro de sodio 150 mM, pH 7.0 y luego se cargó con la recolección clarificada. Luego de la carga (máximo resina 30 g/L), la columna se lavó primero con 3 volúmenes de columna (CV, por sus siglas en inglés) de fosfato de sodio 20 mM / amortiguador a base de cloruro de sodio 150 mM, pH 7.0, seguido de 5 CV de amortiguador a base de citrato de sodio 100 mM, pH 6.2. El producto se eluyó a partir de la columna con un amortiguador a base de citrato de sodio 100 mM, pH 3.75, y se filtró para su procesamiento adicional. Luego, se agregó amortiguador a base de ácido cítrico 500 mM al eluido de MabSelect SuRe™ agrupado con agitación hasta que se logró un pH de 3.7 ± 0.1. La etapa de retención del pH bajo se llevó a cabo a temperatura ambiente. Luego de un período de retención de inactivación viral objetivo de 55 a 65 minutos, el pH del material se ajustó hasta pH 5.0 ± 0.2 mediante la adición de un amortiguador a base de Tris 500 mM. El material inactivado viral se filtró por profundidad hasta eliminar adicionalmente las impurezas relacionadas con el proceso (volumen de filtración máximo 250 L/m^2). El filtrado se pasó a través de un filtro 0.2/0.1 µm antes del procesamiento adicional.

Luego, se agregó un citrato de sodio 0.1 M, un amortiguador a base de cloruro de sodio 1 M, pH 5.0, para condicionar el filtrado a una concentración final de sal de cloruro de sodio 0.1 M antes de la purificación mediante cromatografía de intercambio de aniones multimodal. Una columna de cromatografía de intercambio de iones multimodal Capto™ adhere, operada en el modo de paso de flujo, se equilibró con un amortiguador a base de citrato de sodio 100 mM / cloruro de sodio 100 mM,

pH 5.0. El producto del paso de flujo se recolectó durante la carga. Luego de la carga (máximo resina 50 g/L), el producto restante se eluyó a partir de la columna con 2 CV de un amortiguador a base de citrato de sodio 100 mM / cloruro de sodio 100 mM, pH 5.0. La fracción del producto eluida se agrupó con la fracción del producto del paso de flujo. El producto total agrupado se pasó a través de un filtro de 0.2/0.1 µm.

La sustancia de fármaco purificada fue sometida luego a una nanofiltración que comprende un prefiltro de 0.2/0.1 µm y dos filtros de 20 N Planova™ 1 m2. Al final de la filtración viral (carga máxima 160 L/m2; presión máxima 98 kPa), el tren de filtro se enjuagó con un amortiguador a base de citrato de sodio 100 mM, cloruro de sodio 100 mM, pH 5.0.

El filtrado viral se concentró y se formuló mediante ultrafiltración y diafiltración (UF/DF) mediante el uso de filtradores de casete de filtración de flujo tangencial (TFF) 30 kDa. El filtrado viral se sometió a diafiltración (≥ 7 veces) contra un amortiguador de acetato de sodio 10 mM, pH 4.8, que contiene sacarosa al 8.5 % (p/v). El retenido de la DF se concentró hasta 150 g/L mediante ultrafiltración y se diluyó adicionalmente hasta 113-138 g/L con un amortiguador de diafiltración.

El retenido de UF/DF se formuló luego en amortiguador de acetato de sodio 10 mM, pH 5.2, con sacarosa al 8.5 % (p/v) y polisorbato 80 al 0.005 % (p/v) con una concentración de PD1AB-6-K3 de 125 g/L mediante el uso de un amortiguador de acetato de sodio 10 mM, pH 4.8, con sacarosa al 8.5 % y polisorbato 80 al 2 %.

La solución volumétrica formulada se filtró a través de un filtro de grado de esterilización de 0.2 µm y se separó en alícuotas en botellas de medio estéril. La sustancia de fármaco volumétrica formulada (FBDS) se almacenó congelada a – 70 °C ± 10 °C antes del traslado y llenado/finalización para llevar a cabo el producto de fármaco.

La inyección de llenado/finalización de PD1AB-6-K3 se llevó a cabo mediante llenado/finalización del FBDS en un vial de vidrio de 4 mL USP tipo I (o equivalente local). Cada vial se tapó con un tapón de caucho de butilo de 13 mm y se selló. La inyección de PD1AB-6-K3 se compuso de PD1AB-6-K3 125 mg/mL en amortiguador de acetato de sodio 10 mM, pH 5.2, sacarosa al 8.5 % (p/v) y polisorbato 80 al 0.005 % (p/v) Los viales se llenaron hasta un peso de llenado objetivo de 1.49 g (equivalente a 1.4 mL) para asegurar que el PD1AB-6-K3 1.2 mL podrían retirarse de cada vial de uso único.

No se agregaron excipientes durante la fabricación del producto de fármaco. Debido a la manipulación mínima de la sustancia de fármaco durante la fabricación del producto de fármaco, las propiedades fisicoquímicas y biológicas similares fueron compartidas por la sustancia de fármaco y el producto de fármaco (datos no mostrados).

5.6 Ejemplo 6: Análisis del lote y estudio de la estabilidad de la sustancia de fármaco

Dos lotes diferentes (Lote A: toxicidad GLP y Lote B: GMP fase 1) de la sustancia de fármaco de

PD1AB-6-K3 se colocaron en las evaluaciones de estabilidad en diversas condiciones de almacenamiento, que incluyen a largo plazo (- 70 °C ± 10 °C), acelerado (- 20 °C ± 5 °C), bajo tensión (5 °C ± 3 °C) y otras condiciones (25 °C / 60 % HR).

Las muestras de la sustancia de fármaco del Lote A fueron almacenadas durante hasta 6 meses y las muestras del Lote B fueron almacenadas durante hasta 3 meses. Todos los resultados de estabilidad (Tablas 20-22 y 24-26) para la sustancia de fármaco de PD1AB-6-K3 almacenada a – 70 °C, - 20 °C, y 5 °C cumplieron con los criterios de aceptación y no mostraron ningún cambio significativo en el almacenamiento. Los resultados obtenidos para las muestras a 25 °C / 60% HR (**Tablas 23 y 27**) no fueron inesperados dadas las condiciones de almacenamiento. El contenido de monómero medido por SDS-PAGE (no reducido) disminuyó y las especies de bajo peso molecular aumentaron; las variantes cargadas medidas mediante CIEX mostraron una disminución en el pico principal y un aumento en las variantes ácidas y básicas. En función de los datos de estabilidad disponibles, una vida útil de al menos 12 meses fue asignada para la sustancia de fármaco de PD1AB-6-K3 cuando se almacena en las condiciones de almacenamiento recomendadas de – 70 °C ± 10 °C.

Tabla 20. Datos de estabilidad para el lote A de la sustancia de fármaco de PD1AB-6-K3 (125

Prueba	**Criterio de aceptación**	**Inicial (T=0)**	**1 meses**	**3 meses**	**6 meses**
Color	Resultado del informe	Entre B7 y B8	Entre B6 y B7	Entre B6 y B7	B6
Claridad	NTU (Resultado del informe) Con respecto a la suspensión de referencia	2.59 I	2.62 I	2.57 I	2.71 I
pH	4.7-5.7	5.2	5.2	5.2	5.2
IEF (Identificación)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia entre pI 6.9 y 8,0	Concuerda	Concuerda	Concuerda	Concuerda

Concentración de proteína (A_{280} UV)	113 – 138 mg/mL	127	132	129	131
ELISA de unión	Relación de EC_{50} de referencia / EC_{50} de la muestra: 50 % – 150 %	99	80	88	91
SDS-PAGE (con reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de pureza (HC+LC): Resultado del informe	100	100	100	100
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0	0.0
SDS-PAGE (sin reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de monómeros Resultado del informe	93.5	89.9	87.6	92.1
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	6.5	10.1	12.4	7.9
SEC	% de monómeros NLT 95.0 %	99.7	99.6	99.6	99.6
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.3	0.4	0.4	0.4
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0	0.0

CIEX	El patrón cromatográfico predominante de la muestra es comparable con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% del pico principal: Resultado del informe	79.6	79.8	78,8	78,4
	% del pico ácido: Resultado del informe	15.7	15.7	15.3	15.5
	% del pico básico: Resultado del informe	4.6	4.6	5.9	6.1
Biocarga	NMT 10 CFU/10 mL	< 1.0	N/A	N/A	N/A
Endotoxinas	NMT 0.31 EU/mg	< 0.0004 EU/mg	N/A	N/A	N/A

Tabla 21. Datos de estabilidad para el lote A de la sustancia de fármaco de PD1AB-6-K3 (125 mg/mL) almacenado a - 20 °C ± 5 °C

Prueba	**Criterio de aceptación**	**Inicial (T=0)**	**1 meses**	**3 meses**
Color	Resultado del informe	Entre B7 y B8	Entre B6 y B7	B7
Claridad	NTU (Resultado del informe) Con respecto a la suspensión de referencia	2.59 I	2.63 I	2.58 I
pH	4.7-5.7	5.2	5.3	5.2
IEF (Identificación)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia entre pI 6.9 y 8,0	Concuerda	Concuerda	Concuerda

Concentración de proteína (A_{280} UV)	113 – 138 mg/mL	127	133	130
ELISA de unión	Relación de EC_{50} de referencia / EC_{50} de la muestra: 50 % – 150 %	99	79	89
SDS-PAGE (con reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de pureza (HC+LC): Resultado del informe	100	100	100
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
SDS-PAGE (sin reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de monómeros Resultado del informe	93.5	90.0	88,2
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	6.5	10.0	11.8

SEC	% de monómeros NLT 95.0 %	99.7	99.6	99.6
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.3	0.4	0.4
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
CIEX	El patrón cromatográfico predominante de la muestra es comparable con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% del pico principal: Resultado del informe	79.6	78,0	78,0
	% del pico ácido: Resultado del informe	15.7	16.3	16.0
	% del pico básico: Resultado del informe	4.6	5.6	6.0

Tabla 22. Datos de estabilidad para el lote A de la sustancia de fármaco de PD1AB-6-K3 (125 mg/mL) almacenado a 5 °C ± 3 °C

Prueba	**Criterio de aceptación**	**Inicial (T=0)**	**1 meses**	**3 meses**
Color	Resultado del informe	Entre B7 y B8	Entre B6 y B7	B7
Claridad	NTU (Resultado del informe) Con respecto a la suspensión de referencia	2.59 I	2.62 I	2.57 I
pH	4.7-5.7	5.2	5.2	5.2

IEF (Identificación)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia entre pI 6.9 y 8.0	Concuerda	Concuerda	Concuerda
Concentración de proteína (A_{280} UV)	113 – 138 mg/mL	127	133	130
ELISA de unión	Relación de EC_{50} de referencia / EC_{50} de la muestra: 50 % – 150 %	99	78	86
SDS-PAGE (con reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de pureza (HC+LC): Resultado del informe	100	100	100
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
SDS-PAGE (sin reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de monómeros Resultado del informe	93.5	89.0	87.0
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	6.5	11.0	13.0

SEC	% de monómeros NLT 95.0 %	99.7	99.6	99.5
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.3	0.4	0.5
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
CIEX	El patrón cromatográfico predominante de la muestra es comparable con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% del pico principal: Resultado del informe	79.6	77.6	76.9
	% del pico ácido: Resultado del informe	15.7	16.6	17.0
	% del pico básico: Resultado del informe	4.6	5.7	6.1

Tabla 23. Datos de estabilidad para el lote A de la sustancia de fármaco de PD1AB-6-K3 (125 mg/mL) almacenado a 25 °C / 60% HR

Prueba	**Criterio de aceptación**	**Inicial (T=0)**	**0.5 meses**	**1 meses**
Color	Resultado del informe	Entre B7 y B8	Entre B6 y B7	Entre B6 y B7
Claridad	NTU (Resultado del informe) Con respecto a la suspensión de referencia	2.59 I	2.56 I	2.57 I
pH	4.7-5.7	5.2	5.3	5.2
IEF (Identificación)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia entre pI 6.9 y 8.0	Concuerda	Concuerda	Concuerda

Concentración de proteína (A_{280} UV)	113 – 138 mg/mL	127	131	130
ELISA de unión	Relación de EC_{50} de referencia / EC_{50} de la muestra: 50 % – 150 %	99	87	83
SDS-PAGE (con reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de pureza (HC+LC): Resultado del informe	100	100	100
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
SDS-PAGE (sin reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de monómeros Resultado del informe	93.5	91.7	90.4
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	6.5	8,3	9.6
SEC	% de monómeros NLT 95.0 %	99.7	99.5	99.5
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.3	0.5	0.5
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0

CIEX	El patrón cromatográfico predominante de la muestra es comparable con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% del pico principal: Resultado del informe	79.6	74.8	72.3
	% del pico ácido: Resultado del informe	15.7	19.3	21.7
	% del pico básico: Resultado del informe	4.6	5.9	6.0

Tabla 24. Datos de estabilidad para el lote B de la sustancia de fármaco de PD1AB-6-K3 (125 mg/mL) almacenado a - 70°C ± 10°C

Prueba	**Criterio de aceptación**	**Inicial (T=0)**	**1 meses**	**3 meses**
Color	Resultado del informe	Entre B7 y B8	B7	B7
Claridad	NTU (Resultado del informe) Con respecto a la suspensión de referencia	2.27 I	2.25 I	2.33 I
pH	4.7-5.7	5.2	5.3	5.2
IEF (Identificación)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia entre pI 6.9 y 8.0	Concuerda	Concuerda	Concuerda
Concentración de proteína (A_{280} UV)	113 – 138 mg/mL	127	122	125

ELISA de unión	Relación de EC_{50} de referencia / EC_{50} de la muestra: 50 % – 150 %	76	84	68
SDS-PAGE (con reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de pureza (HC+LC): Resultado del informe	100	100	100
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
SDS-PAGE (sin reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de monómeros Resultado del informe	95.4	93.5	90.7
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	4.6	6.5	9.3
SEC	% de monómeros NLT 95.0 %	99.7	99.7	99.7
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.3	0.3	0.3
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0

CIEX	El patrón cromatográfico predominante de la muestra es comparable con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% del pico principal: Resultado del informe	77.0	78,3	77.1
	% del pico ácido: Resultado del informe	15.7	14.9	15.8
	% del pico básico: Resultado del informe	6.8	6.8	7.2
Biocarga	NMT 10 CFU/10 mL	< 1.0	N/A	N/A
Endotoxinas	NMT 0.31 EU/mg	< 0.0004 EU/mg	N/A	N/A

Tabla 25. Datos de estabilidad para el lote B de la sustancia de fármaco de PD1AB-6-K3 (125 mg/mL) almacenado a - 20°C ± 5°C

Prueba	**Criterio de aceptación**	**Inicial (T=0)**	**1 meses**	**3 meses**
Color	Resultado del informe	Entre B7 y B8	B7	B7
Claridad	NTU (Resultado del informe) Con respecto a la suspensión de referencia	2.27 I	2.29 I	2.34 I
pH	4.7-5.7	5.2	5.3	5.2
IEF (Identificación)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia entre pI 6.9 y 8.0	Concuerda	Concuerda	Concuerda
Concentración de proteína (A_{280} UV)	113 – 138 mg/mL	127	122	126

ELISA de unión	Relación de EC_{50} de referencia / EC_{50} de la muestra: 50 % – 150 %	76	84	66
SDS-PAGE (con reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de pureza (HC+LC): Resultado del informe	100	100	100
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
SDS-PAGE (sin reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de monómeros Resultado del informe	95.4	94.1	89.6
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	4.6	5.9	10.4
SEC	% de monómeros NLT 95.0 %	99.7	99.7	99.7
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.3	0.3	0.3
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0

CIEX	El patrón cromatográfico predominante de la muestra es comparable con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% del pico principal: Resultado del informe	77.0	78,1	76.9
	% del pico ácido: Resultado del informe	15.7	15.0	15.7
	% del pico básico: Resultado del informe	6.8	6.9	7.5

Tabla 26. Datos de estabilidad para el lote B de la sustancia de fármaco de PD1AB-6-K3 (125 mg/mL) almacenado a 5°C ± 3°C

Prueba	**Criterio de aceptación**	**Inicial (T=0)**	**1 meses**	**3 meses**
Color	Resultado del informe	Entre B7 y B8	B7	B7
Claridad	NTU (Resultado del informe) Con respecto a la suspensión de referencia	2.27 I	2.32 I	2.36 I
pH	4.7-5.7	5.2	5.2	5.2
IEF (Identificación)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia entre pI 6.9 y 8.0	Concuerda	Concuerda	Concuerda
Concentración de proteína (A_{280} UV)	113 – 138 mg/mL	127	122	127

ELISA de unión	Relación de EC_{50} de referencia / EC_{50} de la muestra: 50 % – 150 %	76	97	74
SDS-PAGE (con reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de pureza (HC+LC): Resultado del informe	100	100	100
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
SDS-PAGE (sin reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de monómeros Resultado del informe	95.4	92.8	90.2
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	4.6	7.2	9.8

SEC	% de monómeros NLT 95.0 %	99.7	99.6	99.6
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.3	0.4	0.4
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
CIEX	El patrón cromatográfico predominante de la muestra es comparable con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% del pico principal: Resultado del informe	77.0	76.6	76.5
	% del pico ácido: Resultado del informe	15.7	16.1	16.2
	% del pico básico: Resultado del informe	6.8	7.2	7.3

Tabla 27. Datos de estabilidad para el lote B de la sustancia de fármaco de PD1AB-6-K3 (125 mg/mL) almacenado a 25°C / 60% HR

Prueba	**Criterio de aceptación**	**Inicial (T=0)**	**0.5 meses**	**1 meses**
Color	Resultado del informe	Entre B7 y B8	B7	B7
Claridad	NTU (Resultado del informe) Con respecto a la suspensión de referencia	2.27 I	2.35 I	2.26 I
pH	4.7-5.7	5.2	5.2	5.3
IEF (Identificación)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia entre pI 6.9 y 8.0	Concuerda	Concuerda	Concuerda

Concentración de proteína (A_{280} UV)	113 – 138 mg/mL	127	126	119
ELISA de unión	Relación de EC_{50} de referencia / EC_{50} de la muestra: 50 % – 150 %	76	72	69
SDS-PAGE (con reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de pureza (HC+LC): Resultado del informe	100	100	100
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
SDS-PAGE (sin reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de monómeros Resultado del informe	95.4	87.3	86.4
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	4.6	12.7	13.6
SEC	% de monómeros NLT 95.0 %	99.7	99.5	100.0
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.3	0.5	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0

CIEX	El patrón cromatográfico predominante de la muestra es comparable con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% del pico principal: Resultado del informe	77.0	75.1	73.0
	% del pico ácido: Resultado del informe	15.7	17.7	20.1
	% del pico básico: Resultado del informe	6.8	7.2	6.9
Biocarga	NMT 10 CFU/10 mL	<1.0	N/A	<1.0
Endotoxinas	NMT 0.31 EU/mg	< 0.0004 EU/mg	N/A	< 0.0004 EU/mg

5.7 Ejemplo 7: Análisis del lote y estudio de la estabilidad del producto de fármaco

Se colocaron dos lotes diferentes (Lote A y Lote B) del producto de fármaco de PD1AB-6-K3 en evaluaciones de estabilidad en diversas condiciones de almacenamiento, que incluyen a largo plazo (5 °C ± 3 °C, vertical e invertido), acelerado (25 °C / 60% HR, vertical e invertido), y otras condiciones (- 20 °C, vertical).

Las muestras del Lote A de desarrollo de la inyección de PD1AB-6-K3 (fabricado con la sustancia de fármaco utilizada para los estudios toxicológicos) se almacenaron durante hasta 3 meses a -20 ºC (vertical), 5 ºC (vertical e invertido) y 25 °C/60% HR (vertical e invertido). Los resultados se muestran en la **Tabla 28-32**. Todos los resultados de prueba cumplieron con los criterios de aceptación y no se observaron tendencias aparentes en estas condiciones de almacenamiento.

Las muestras del Lote B clínico de la inyección de PD1AB-6-K3 se almacenaron durante hasta 1 mes a 5 ºC (vertical e invertido) y 25 °C/60% HR (vertical e invertido). Los resultados se muestran en la **Tabla 33-36**. Todos los resultados de prueba cumplieron con los criterios de aceptación y no se observaron tendencias aparentes en estas condiciones de almacenamiento.

En función de los 3 meses de datos de estabilidad disponibles, una vida útil de al menos 6 meses fue asignada para la inyección de PD1AB-6-K3 cuando se almacenó en las condiciones de

almacenamiento recomendadas de 5 °C.

Tabla 28. Datos de estabilidad para el lote A del producto de fármaco de PD1AB-6-K3 (125 mg/mL) almacenado a 5°C ± 3°C, vertical

Prueba	Criterio de aceptación	Inicial	1 meses	3 meses
Aspecto	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles
Color	Resultado del informe	≤ B6	≤ B6	≤ B6
Claridad	Resultado del informe	≤ Ref I	≤ Ref II	≤ Ref I
pH	4.7 - 5.7	5.2	5.2	5.2
Materia particulada	≥ 25 µm: NMT 600 partículas por recipiente	3	N/A	8
	≥ 10 µm: NMT 6000 partículas por recipiente	79	N/A	242
	≥ 5 µm: Resultado del informe	366	N/A	1219
	≥ 2 µm: Resultado del informe	1796	N/A	5178
IEF (Identificación)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia entre pI 6.9 y 8.0	Concuerda	Concuerda	Concuerda
Concentración de proteína (A_{280} UV)	113 – 138 mg/mL	128	132	130
ELISA de unión	Relación de EC_{50} de referencia / EC_{50} de la muestra: 50 % – 150 %	86	94	97

SDS-PAGE (con reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de pureza (HC+LC): Resultado del informe	100	100	100
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
SDS-PAGE (sin reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de monómeros Resultado del informe	83.1	82.5	89.2
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	16.9	17.5	10.8
SEC	% de monómeros NLT 95.0 %	100.0	99.6	99.6
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.4	0.4
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
CIEX	El patrón cromatográfico predominante de la muestra es comparable con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% del pico principal: Resultado del informe	78,7	80.1	77.8
	% del pico ácido: Resultado del informe	15.4	14.0	16.2
	% del pico básico: Resultado del informe	5.9	5.9	6.0

Tabla 29. Datos de estabilidad para el lote A del producto de fármaco de PD1AB-6-K3 (125 mg/mL) almacenado a 5°C ± 3°C, invertido

Prueba	Criterio de aceptación	Inicial	1 meses	3 meses
Aspecto	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles
Color	Resultado del informe	≤ B6	≤ B6	≤ B6
Claridad	Resultado del informe	≤ Ref I	≤ Ref II	≤ Ref I
pH	4.7 - 5.7	5.2	5.2	5.2
Materia particulada	≥ 25 µm: NMT 600 partículas por recipiente	3	N/A	15
	≥ 10 µm: NMT 6000 partículas por recipiente	79	N/A	160
	≥ 5 µm: Resultado del informe	366	N/A	640
	≥ 2 µm: Resultado del informe	1796	N/A	2510
IEF (Identificación)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia entre pI 6.9 y 8.0	Concuerda	Concuerda	Concuerda
Concentración de proteína (A_{280} UV)	113 – 138 mg/mL	128	128	128
ELISA de unión	Relación de EC_{50} de referencia / EC_{50} de la muestra: 50 % – 150 %	86	103	97

SDS-PAGE (con reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de pureza (HC+LC): Resultado del informe	100	100	100
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
SDS-PAGE (sin reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de monómeros Resultado del informe	83.1	82.5	89.6
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	16.9	17.5	10.5
SEC	% de monómeros NLT 95.0 %	100.0	99.6	99.6
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.4	0.4
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
CIEX	El patrón cromatográfico predominante de la muestra es comparable con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% del pico principal: Resultado del informe	78,7	79.8	77.8
	% del pico ácido: Resultado del informe	15.4	14.1	16.1
	% del pico básico: Resultado del informe	5.9	6.1	6.1

Tabla 30. Datos de estabilidad para el lote A del producto de fármaco de PD1AB-6-K3 (125 mg/mL) almacenado a 25 °C ± 2 °C/60 ± 5%HR, vertical

Prueba	Criterio de aceptación	Inicial	0.5 meses	1 meses	3 meses
Aspecto	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles
Color	Resultado del informe	≤ B6	≤ B6	≤ B6	≤ B6
Claridad	Resultado del informe	≤ Ref I	≤ Ref I	≤ Ref II	≤ Ref I
pH	4.7 - 5.7	5.2	5.2	5.2	5.2
Materia particulada	≥ 25 µm: NMT 600 partículas por recipiente	3	N/A	N/A	12
	≥ 10 µm: NMT 6000 partículas por recipiente	79	N/A	N/A	182
	≥ 5 µm: Resultado del informe	366	N/A	N/A	668
	≥ 2 µm: Resultado del informe	1796	N/A	N/A	2437
IEF (Identificación)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia entre pI 6.9 y 8.0	Concuerda	Concuerda	Concuerda	Concuerda

Concentración de proteína (A_{280} UV)	113 – 138 mg/mL	128	134	133	129
ELISA de unión	Relación de EC_{50} de referencia / EC_{50} de la muestra: 50 % – 150 %	86	91	74	87
SDS-PAGE (con reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de pureza (HC+LC): Resultado del informe	100	100	100	100
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0	0.0

SDS-PAGE (sin reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de monómeros Resultado del informe	83.1	88,7	87.5	88,8
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	16.9	11.3	12.5	11.2
SEC	% de monómeros NLT 95.0 %	100.0	99.5	99.5	99.5
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.5	0.5	0.5
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0	0.0

CIEX	El patrón cromatográfico predominante de la muestra es comparable con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% del pico principal: Resultado del informe	78,7	78,4	74.6	67.6
	% del pico ácido: Resultado del informe	15.4	15.5	19.1	27.5
	% del pico básico: Resultado del informe	5.9	6.2	6.4	4.9

Tabla 31. Datos de estabilidad para el lote A del producto de fármaco de PD1AB-6-K3 (125 mg/mL) almacenado a 25°C ± 2°C/60 ± 5%HR, invertido

Prueba	**Criterio de aceptación**	**Inicial**	**0.5 meses**	**1 meses**	**3 meses**
Aspecto	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles
Color	Resultado del informe	≤ B6	≤ B6	≤ B6	≤ B6

Claridad	Resultado del informe	≤ Ref I	≤ Ref I	≤ Ref II	≤ Ref I
pH	4.7 - 5.7	5.2	5.2	5.2	5.2
Materia particulada	≥ 25 µm: NMT 600 partículas por recipiente	3	N/A	N/A	11
	≥ 10 µm: NMT 6000 partículas por recipiente	79	N/A	N/A	113
	≥ 5 µm: Resultado del informe	366	N/A	N/A	390
	≥ 2 µm: Resultado del informe	1796	N/A	N/A	1581
IEF (Identificación)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia entre pI 6.9 y 8.0	Concuerda	Concuerda	Concuerda	Concuerda
Concentración de proteína (A_{280} UV)	113 – 138 mg/mL	128	132	132	127
ELISA de unión	Relación de EC_{50} de referencia / EC_{50} de la muestra: 50 % – 150 %	86	102	73	105

SDS-PAGE (con reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de pureza (HC+LC): Resultado del informe	100	100	100	100
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0	0.0
SDS-PAGE (sin reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de monómeros Resultado del informe	83.1	87.2	80.6	88,0
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	16.9	12.8	19.4	12.0

SEC	% de monómeros NLT 95.0 %	100.0	99.5	99.5	99.5
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.5	0.5	0.5
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0	0.0
CIEX	El patrón cromatográfico predominante de la muestra es comparable con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% del pico principal: Resultado del informe	78,7	78,4	74.5	66.5
	% del pico ácido: Resultado del informe	15.4	15.5	19.1	27.4
	% del pico básico: Resultado del informe	5.9	6.1	6.4	6.1

Tabla 32. Datos de estabilidad para el lote A del producto de fármaco de PD1AB-6-K3 (125 mg/mL) almacenado a - 20°C ± 5°C

Prueba	Criterio de aceptación	Inicial	3 meses
Aspecto	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles
Color	Resultado del informe	≤ B6	≤ B6
Claridad	Resultado del informe	≤ Ref I	≤ Ref I
pH	4.7 - 5.7	5.2	5.2
Materia particulada	≥ 25 µm: NMT 600 partículas por recipiente	3	N/A
	≥ 10 µm: NMT 6000 partículas por recipiente	79	N/A
	≥ 5 µm: Resultado del informe	366	N/A
	≥ 2 µm: Resultado del informe	1796	N/A
IEF (Identificación)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia entre pI 6.9 y 8.0	Concuerda	Concuerda
Concentración de proteína (A_{280} UV)	113 – 138 mg/mL	128	128
ELISA de unión	Relación de EC_{50} de referencia / EC_{50} de la muestra: 50 % – 150 %	86	95

SDS-PAGE (con reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda
	% de pureza (HC+LC):resultado del informe	100	100
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0
SDS-PAGE (sin reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda
	% de monómeros Resultado del informe	83.1	90.2
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	16.9	9.8
SEC	% de monómeros NLT 95.0 %	100.0	99.7
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.3
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0
CIEX	El patrón cromatográfico predominante de la muestra es comparable con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda
	% del pico principal: Resultado del informe	78,7	78.5
	% del pico ácido: Resultado del informe	15.4	15.5
	% del pico básico: Resultado del informe	5.9	6.0

Tabla 33. Datos de estabilidad para el lote B del producto de fármaco de PD1AB-6-K3 (125 mg/mL) almacenado a 5°C ± 3°C, vertical

Prueba	Criterio de aceptación	Inicial	1 meses
Aspecto	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles
Color	Resultado del informe	≤ B7	≤ B7
Claridad	Resultado del informe	≤ Ref I	≤ Ref I
pH	4.7 - 5.7	5.2	5.2
Materia particulada	≥ 25 µm: NMT 600 partículas por recipiente	3	N/A
	≥ 10 µm: NMT 6000 partículas por recipiente	25	N/A
	≥ 5 µm: Resultado del informe	58	N/A
	≥ 2 µm: Resultado del informe	270	N/A
IEF (Identificación)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia entre pI 6.9 y 8.0	Concuerda	Concuerda
Concentración de proteína (A_{280} UV)	113 – 138 mg/mL	133	124
ELISA de unión	Relación de EC_{50} de referencia / EC_{50} de la muestra: 50 % – 150 %	82	107
SDS-PAGE (con reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda
	% de pureza (HC+LC): Resultado del informe	100	100
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0

SDS-PAGE (sin reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda
	% de monómeros Resultado del informe	92.4	87.3
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	7.6	12.7
SEC	% de monómeros NLT 95.0 %	99.7	99.7
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.3	0.3
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0
CIEX	El patrón cromatográfico predominante de la muestra es comparable con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda
	% del pico principal: Resultado del informe	78,0	78,0
	% del pico ácido: Resultado del informe	15.2	15.5
	% del pico básico: Resultado del informe	6.9	6.5
Esterilidad	Estéril/Sin crecimiento	Concuerda	N/A
Endotoxinas	NMT 0.31 EU/mg	< 0.02	N/A

Tabla 34. Datos de estabilidad para el lote B del producto de fármaco de PD1AB-6-K3 (125 mg/mL) almacenado a 5°C ± 3°C, invertido

Prueba	Criterio de aceptación	Inicial	1 meses
Aspecto	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles
Color	Resultado del informe	≤ B7	≤ B7
Claridad	Resultado del informe	≤ Ref I	≤ Ref I
pH	4.7 - 5.7	5.2	5.2
Materia particulada	≥ 25 µm: NMT 600 partículas por recipiente	3	N/A
	≥ 10 µm: NMT 6000 partículas por recipiente	25	N/A
	≥ 5 µm: Resultado del informe	58	N/A
	≥ 2 µm: Resultado del informe	270	N/A
IEF (Identificación)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia entre pI 6.9 y 8.0	Concuerda	Concuerda
Concentración de proteína (A_{280} UV)	113 – 138 mg/mL	133	123
ELISA de unión	Relación de EC_{50} de referencia / EC_{50} de la muestra: 50 % – 150 %	82	83
SDS-PAGE (con reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda
	% de pureza (HC+LC): Resultado del informe	100	100
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0

SDS-PAGE (sin reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda
	% de monómeros Resultado del informe	92.4	87.4
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	7.6	12.6
SEC	% de monómeros NLT 95.0 %	99.7	99.7
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.3	0.3
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0
CIEX	El patrón cromatográfico predominante de la muestra es comparable con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda
	% del pico principal: Resultado del informe	78,0	78,1
	% del pico ácido: Resultado del informe	15.2	15.4
	% del pico básico: Resultado del informe	6.9	6.5

Tabla 35. Datos de estabilidad para el lote B del producto de fármaco de PD1AB-6-K3 (125 mg/mL) almacenado a 25°C ± 2°C/60 ± 5%HR, vertical

Prueba	**Criterio de aceptación**	**Inicial**	**0.5 meses**	**1 meses**
Aspecto	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles

Color	Resultado del informe	≤ B7	≤ B7	≤ B7
Claridad	Resultado del informe	≤ Ref I	≤ Ref I	≤ Ref I
pH	4.7 - 5.7	5.2	5.2	5.2
Materia particulada	≥ 25 µm: NMT 600 partículas por recipiente	3	N/A	5
	≥ 10 µm: NMT 6000 partículas por recipiente	25	N/A	122
	≥ 5 µm: Resultado del informe	58	N/A	753
	≥ 2 µm: Resultado del informe	270	N/A	3675
IEF (Identificación)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia entre pI 6.9 y 8.0	Concuerda	Concuerda	Concuerda
Concentración de proteína (A_{280} UV)	113 – 138 mg/mL	133	126	124
ELISA de unión	Relación de EC_{50} de referencia / EC_{50} de la muestra: 50 % – 150 %	82	85	92
SDS-PAGE (con reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de pureza (HC+LC): Resultado del informe	100	100	100
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0

SDS-PAGE (sin reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de monómeros Resultado del informe	92.4	87.3	87.6
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	7.6	12.7	12.4
SEC	% de monómeros NLT 95.0 %	99.7	99.6	99.6
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.3	0.4	0.4
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
CIEX	El patrón cromatográfico predominante de la muestra es comparable con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% del pico principal: Resultado del informe	78,0	75.4	74.1
	% del pico ácido: Resultado del informe	15.2	18,0	19.2
	% del pico básico: Resultado del informe	6.9	6.6	6.7

Tabla 36. Datos de estabilidad para el lote B del producto de fármaco de PD1AB-6-K3 (125 mg/mL) almacenado a 25°C ± 2°C/60 ± 5%HR, invertido

Prueba	Criterio de aceptación	Inicial	0.5 meses	1 meses
Aspecto	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles	Transparente a iridiscente; solución incolora a marrón Esencialmente libre de partículas visibles
Color	Resultado del informe	≤ B7	≤ B7	≤ B7
Claridad	Resultado del informe	≤ Ref I	≤ Ref I	≤ Ref I
pH	4.7 - 5.7	5.2	5.2	5.2
Materia particulada	≥ 25 µm: NMT 600 partículas por recipiente	3	N/A	16
	≥ 10 µm: NMT 6000 partículas por recipiente	25	N/A	283
	≥ 5 µm: Resultado del informe	58	N/A	1031
	≥ 2 µm: Resultado del informe	270	N/A	3531
IEF (Identificación)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia entre pI 6.9 y 8.0	Concuerda	Concuerda	Concuerda
Concentración de proteína (A_{280} UV)	113 – 138 mg/mL	133	125	124
ELISA de unión	Relación de EC_{50} de referencia / EC_{50} de la muestra: 50 % – 150 %	82	76	78

SDS-PAGE (con reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de pureza (HC+LC): Resultado del informe	100	100	100
	% de especies HMW: Resultado del informe	0	0	0
	% de especies LMW: Resultado del informe	0	0	0
SDS-PAGE (sin reducción)	El patrón de unión predominante concuerda con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% de monómeros Resultado del informe	92.4	88,0	87.5
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
	% de especies LMW: Resultado del informe	7.6	12.0	12.5
SEC	% de monómeros NLT 95.0 %	99.7	99.6	99.6
	% de especies HMW: Resultado del informe	0.3	0.4	0.4
	% de especies LMW: Resultado del informe	0.0	0.0	0.0
CIEX	El patrón cromatográfico predominante de la muestra es comparable con el del estándar de referencia	Concuerda	Concuerda	Concuerda
	% del pico principal: Resultado del informe	78,0	75.9	75.0
	% del pico ácido: Resultado del informe	15.2	17.5	18,4
	% del pico básico: Resultado del informe	6.9	6.6	6.6

5.8 Ejemplo 8: Estudio de estabilidad en líquidos de la formulación

Para evaluar la resistencia de una formulación de anticuerpo monoclonal de plataforma, se llevó a cabo un análisis factorial completo de dos grupos (2x2) para modelar los efectos y las interacciones bidireccionales del pH y la concentración de tensioactivo (por ejemplo, PS-80) en las muestras de la formulación que contienen acetato de sodio 10 mM, sacarosa al 9 % (p/v) y 125 mg/ml de anticuerpos PD1AB-6-K3.

Las muestras de la formulación que tienen diferentes pH y contenidos de tensioactivo se sometieron a diversas condiciones de tensión, que incluyen tensión de temperatura a 4 ºC, 25 ºC, 40 ºC, ciclos de congelación-descongelación secuencial (ciclos C/D) y/o agitación. La estabilidad de la formulación en diversas condiciones de tensión se examinaron luego mediante el uso de SEC, electroforesis capilar (CE), microscopía de imagenología de flujo (MFI), cromatografía de intercambio de cationes (CEX), cromatografía líquida (LC) y ensayos Biacore®. Adicionalmente, el pH, la osmolalidad y viscosidad de las muestras de la formulación se monitorearon durante el estudio de estabilidad. La examinación visual de las muestras de la formulación para determinar turbiedad y/u otras irregularidades se llevó a cabo a través del estudio.

5.8.1 Efecto de la temperatura de almacenamiento en la agregación y recorte (fragmentación) del anticuerpo en formulaciones candidatas

Se examinó el efecto de la temperatura de almacenamiento en la agregación y recorte (fragmentación) de las moléculas del anticuerpo en las formulaciones candidatas. Se evaluaron 7 formulaciones candidatas (F-1 a F-7). Como se muestran en la Tabla 37 a continuación, las formulaciones candidatas contienen todas anticuerpo PD1AB-6-K3 125 mg/ml, acetato de sodio 10 mM y sacarosa al 9 % (p/v) y cada una contiene una combinación diferente de pH y contenido de tensioactivo (PS-80). Particularmente, se evaluaron los contenidos de tensioactivo que varían de 0.005 % (p/v) a 0.015 % (p/v) se evaluaron y el pH que varía de pH 5.2 a pH 5.8.

Tabla 37: Formulaciones candidatas

Formulación	Anticuerpo (mg/ml)	Acetato de sodio (mM)	Sacarosa (p/v)	PS-80 (p/v)	pH
F-1	125	10	9 %	0.005 %	5.2
F-2	125	10	9 %	0.015 %	5.2
F-3	125	10	9 %	0.005 %	5.5
F-4	125	10	9 %	0.01 %	5.5
F-5	125	10	9 %	0.01 %	5.6
F-6	125	10	9 %	0.005 %	5.8
F-7	125	10	9 %	0.015 %	5.8

Las muestras de cada formulación candidata se mantuvieron a 4 °C, 25 °C y 40 °C. Luego, las muestras se analizaron mediante SEC en diferentes puntos temporales para cuantificar la fracción del monómero, especies HMW (agregados) y especies LMW (fragmentos o recortes) del anticuerpo en la formulación candidata.

Para cada análisis SEC, se utilizó el método de plataforma EBD SEC. Las identidades de los picos se confirmaron mediante el uso de un detector de dispersión de luz de múltiples ángulos en línea. Particularmente, se siguió el protocolo a continuación:

Columna: TSK G3000SWxl, 7.8 mm ID x 30 cm, 5 µM, (Tosoh Bioscience)

Fase móvil: 100 mM de fosfato de potasio, 250 mM de cloruro de potasio, pH 6.8.

Velocidad de flujo: 0.5 mL/minuto

Detección: 215 y 280 nm.

Duración: 30 min.

Temp. de columna: ambiente

Carga: puro ≥ 20 µg

La **Figura 23A** muestra el resultado de SEC para las formulaciones candidatas F-1, F-3 y F-6 luego del almacenamiento a 4 ºC durante 12 semanas. Los picos de las formulaciones candidatas fueron comparados con los de un control estándar almacenado a -80 ºC. Las **FIGS**. **23B-23D** muestran la cuantificación de la fracción de las especies HMW del anticuerpo en las formulaciones candidatas F-1, F-2, F-4, F-6 y F-7 luego del almacenamiento a 4 ºC durante hasta 14 meses.

Como se muestra en la **FIG**. **23A**, luego de 12 semanas de almacenamiento a 4 ºC, la cantidad de especies HMW y LMW aumentó levemente. Particularmente, las especies LMW aumentó alrededor de 0.02 %. La cuantificación de especies HMW se graficó en **FIG. 23B**.

Como se muestra en las **FIGS. 23B-23D**, luego de 12 semanas de almacenamiento a 4 ºC, las fracciones de HMW de formulaciones candidatas variaron entre alrededor de 1.3 % y alrededor de 1.6 %; luego de 26 semanas de almacenamiento a 4 ºC, las fracciones HMW de las formulaciones candidatas variaron entre alrededor de 1.4 % y alrededor de 1.7 %; y luego de 14 meses de almacenamiento a 4 ºC, las fracciones HMW de las formulaciones candidatas variaron entre alrededor de 1.3 % y alrededor de 1.7 %. Por lo tanto, el almacenamiento prolongado a 4 ºC no tuvo como resultado el cambio significativo en la fracción HMW de los anticuerpos. Adicionalmente, las formulaciones con pH inferior tendieron a tener menos especies de HMW en comparación con las formulaciones con pH superior (esta tendencia también se presentó en el Tiempo 0). No se observaron efectos obvios de contenido de PS-80 en la formación de especies de HMW.

La **FIG. 24A** muestra el resultado de SEC para las formulaciones candidatas F-1, F-3 y F-6 luego del almacenamiento a 25 ºC durante 12 semanas. Los picos de las formulaciones candidatas fueron comparados con los de un control estándar almacenado a -80 ºC. Las **FIGS**. **24B-24C** muestra la

cuantificación de la fracción de las especies HMW del anticuerpo en las formulaciones candidatas F-1, F-2, F-4, F-6 y F-7 luego del almacenamiento a 25 ºC durante hasta 26 semanas.

Como se muestra en la **FIG**. **24A**, luego de 12 semanas de almacenamiento a 25 ºC, la cantidad de especies de HMW y LWM aumentó levemente. Las especies de LMW aumentaron de 0.59 % (-80 ºC control) a alrededor de 1.42 % (pH 5.2), alrededor de 1.53 (pH 5.5) y alrededor de 1.77 (pH 5.8). La cuantificación de especies HMW se graficó en **FIG. 24B**.

Como se muestra en la **FIG**. **24B** y **FIG. 24C**, luego de 12 semanas de almacenamiento a 25 ºC, las fracciones de HMW de formulaciones candidatas variaron entre alrededor de 1.5 % y alrededor de 2 %; y luego de 26 semanas de almacenamiento a 4 ºC, las fracciones HMW de las formulaciones candidatas variaron entre alrededor de 1.6 % y alrededor de 2.2 %. Por lo tanto, el almacenamiento prolongado a 25 ºC sí tuvieron como resultado la formación de más especies de HMW de los anticuerpos. Nuevamente, las formulaciones con pH inferior tendieron a tener menos especies de HMW y LMW en comparación con las formulaciones con pH superior. No se observaron efectos obvios de contenido de PS-80 en la formación de especies de HMW.

La FIG. 25A muestra el resultado de SEC para las formulaciones candidatas F-1, F-3 y F-6 luego del almacenamiento a 40 ºC durante 4 semanas. Los picos de las formulaciones candidatas fueron comparados con los de un control estándar almacenado a -80 ºC. Las **FIGS**. **25B** y **FIG. 25C** muestra la cuantificación de las fracciones de HMW y LMW, respectivamente, del anticuerpo en las formulaciones candidatas F-1, F-2, F-4, F-6 y F-7 luego del almacenamiento a 40 ºC durante 4 semanas.

Como se muestra en la **FIG. 25A**, luego de 4 semanas de almacenamiento a 40 ºC, se produjo un aumento en la fracción de HMW y la fracción de LMW en las muestras de la formulación candidata. La cuantificación de las fracciones de HMW y LMW se muestra en las **FIGS**. **25B** y **FIG. 25C**, respectivamente. Como se muestra, luego de 4 semanas de almacenamiento a 40 ºC, las fracciones de HMW de formulaciones candidatas variaron entre alrededor de 1.8 % y alrededor de 2.3 % y las fracciones LMW de las formulaciones candidatas variaron entre alrededor de 3.75 % y alrededor de 4.75 %. Nuevamente, las formulaciones con pH inferior tendieron a tener menos especies de HMW y LMW en comparación con las formulaciones con pH superior. No se observaron efectos obvios del contenido de PS-80 en la formación de especies de HMW y LMW. Finalmente, el patrón de recortes observado en este experimento fue típico para otros anticuerpos monoclonales de IgG1 almacenados a 40 ºC, que representan probablemente la escisión del anticuerpo en el área de bisagra. En este experimento, la observación del recorte puede ser oscurecida en cierta medida mediante la ampliación de pico.

Luego, el método de electroforesis capilar - sulfato de dodecil sódico (CE-SDS) se utilizó para monitorear especies de LMW además del análisis de SEC. Brevemente, este método CE-SDS sin

reducción separó las especies de proteína en función de las diferencias en su tamaño hidrodinámico en condiciones de desnaturalización en presencia de yodoacetamida (IAM). Las especies de proteína se unieron a SDS, un detergente aniónico, antes de la electroforesis. El complejo de SDS-proteína cargado negativamente resultante se inyectó de forma electrocinética en un capilar de sílice sin modificar fusionado lleno con amortiguador de gel SDS. Un voltaje eléctrico se aplica a través del capilar, bajo el cual las proteínas recubiertas con SDS se separaron mediante su diferencia en migración en una solución de gel de polímero hidrofílico. Las proteínas se detectaron mediante un detector de matriz de fotodiodo (PDA) a medida que pasaron a través de una ventana desde el extremo de la inyección del capilar y se visualizaron mediante detección UV.

La **FIG. 26** muestra la cuantificación de las fracciones de LMW en formulaciones candidatas F-1, F-2, F-4 a F-7 como se identificó mediante el ensayo CE-SDS luego de las formulaciones candidatas se almacenaron a 5 ºC, 25 ºC o 40 ºC durante 4 semanas. La cuantificación de las fracciones de LMW en las formulaciones candidatas se compararon con las de la formulación de control almacenadas a -80 ºC.

Como se muestra en la **FIG. 26**, de forma consistente con los resultados del análisis CES, el almacenamiento a 5 ºC durante 4 semanas no tuvieron como resultado el recorte significativo del anticuerpo en las formulaciones candidatas; el almacenamiento a 25 ºC durante 4 semanas aumentó levemente la cantidad de los fragmentos de LMW del anticuerpo; y almacenamiento a 40 ºC durante 4 semanas claramente aumentó la cantidad de los fragmentos de LMW. Adicionalmente, como se muestra de forma predominante en los grupos almacenados a 40 ºC, las formulaciones con pH más bajo tendieron a ser más resistentes al recorte del anticuerpo inducido por temperatura (fragmentación) en comparación con las formulaciones con los valores de pH más altos.

Notablemente, durante al menos algunos grupos experimentales, el porcentaje de especies de LMW como se cuantifica mediante el ensayo CE-SDS fue levemente superior que el cuantificado por el ensayo SEC. Esta diferencia se debió posiblemente a la proceso de preparación de la muestra del ensayo CE-SDS, que posiblemente indujo el recorte del anticuerpo adicionalmente durante el proceso. Una comparación más razonable debe ser comparar los resultados de CE-SDS de las formulaciones candidatas con el resultado de CE-SDS de la formulación de control como se muestra en la **FIG**. **26**.

La **FIG. 27** muestra los resultados del análisis CE-SDS de las formulaciones candidatas F-1, F-2, F-4 a F-7 luego de que las formulaciones candidatas se almacenaran a 4 ºC durante 26 semanas. Se muestran en las figuras los picos que representan las fracciones de HMW, el monómero y de LMW del anticuerpo, así como también los resultados de cuantificación de ejemplo. La cuantificación de todas las fracciones en todas las formulaciones candidatas se resumen en la **Tabla 38**. La cuantificación de la formulación candidata F1 en el momento cero (antes del tratamiento de

temperatura) se incluyó como control.

Tabla 38: Cuantificación de CE-SDS (datos de 4 ºC 26 semanas)

Formulación	PS-80 (w/v)(%)	pH	Monómero (%)	LMW (%)	HMW (%)
F-1 (T0)	0.005	5.2	91.97	1.94	6.1
F-1	0.005	5.2	92.18	3.19	4.63
F-2	0.015	5.2	92.24	3.28	4.48
F-4	0.01	5.5	90.92	2.83	6.25
F-5	0.01	5.6	91.64	3.06	5.3
F-6	0.005	5.8	91.77	3.11	5.12
F-7	0.015	5.8	93.68	1.74	4.58

Como se muestra en los resultados anteriores, el almacenamiento a 4 ºC durante 26 semanas no aumentó significativamente ninguna de las fracciones de HMW o LMW en ninguna de las formulaciones candidatas en comparación con la muestra F-1 (T0), lo que indica que el anticuerpo continuó siendo estable en la forma de monómero durante el almacenamiento de 4 ºC en el intervalo de pH evaluado entre pH 5.2 y pH 5.8, y el intervalo evaluado del contenido PS-80 entre 0.005 % (p/v) y 0.015 % (p/v). Nuevamente, el aumento observado en los porcentajes de LMW y HMW en el ensayo de CE-SDS en comparación con el ensayo SEC fue posiblemente debido a que los errores introducidos durante el proceso de preparación de la muestra para el ensayo de CE-SDS.

5.8.2 Efecto de la temperatura de almacenamiento en la densidad de partículas subvisibles de las formulaciones candidatas.

Se examinó el efecto de la temperatura de almacenamiento en la densidad de partículas subvisibles en las formulaciones candidatas. Particularmente, la microscopía de imagenología de flujo se llevó a cabo para determinar la cantidad de partículas subvisibles en un volumen de unidad de la formulación líquida. Los experimentos se llevaron a cabo con el uso de un sistema Model 5200 Protein Simple Micro-Flow Imaging (MFI™, San Jose, CA) mediante el estándar de tamaño de partículas de Thermo Fisher, y el estándar de tamaño de partícula de 10 µm de Duke Scientific. Las muestras se diluyeron 10X con agua Milli-Q (la formulación candidata 100 µL en 900 µL de agua Milli-Q) y se cargaron en sips de 5 x 0.2 µL. Cada experimento se repitió 3 a 5 veces y se obtuvo el promedio para el resultado.

La **FIG. 28A** y **FIG. 28B** muestra las densidades de partículas subvisibles en las formulaciones candidatas F-1, F-2, F-4 a F-7 como se determina mediante microscopía de imagenología de flujo luego de que las formulaciones candidatas se almacenaran a 4 ºC y 25 ºC durante 12 semanas,

respectivamente. Las partículas subvisibles en los intervalos de tamaño de ≥2 µm, ≥10 µm y ≥25 µm se contaron. Debido al volumen de muestra limitado (100 µl diluidos 1:10 en agua milli-Q), se observó algún grado de error en el análisis. La barra de error en estos elementos indican la desviación estándar de tres mediciones de 200 µl.

Como se muestra en estas figuras, las densidades de partículas subvisibles en los intervalos de tamaño ≥10 µm y ≥25 µm se encuentran muy debajo del estándar USP para la administración intravenosa de no más de 6000 a 600 conteos por mililitro (ml), respectivamente. Para las partículas subvisibles en el intervalo de tamaño de ≥2 µm, generalmente existieron partículas en las formulaciones candidatas que tienen un pH inferior en comparación con un pH mayor.

La **FIG. 29** muestra las densidades de partículas subvisibles en las formulaciones candidatas F-1. F-2, F-4 a F-7 como se determina mediante microscopía de imagenología de flujo luego de que las formulaciones candidatas se almacenaran a 4 ºC durante 26 semanas. Las partículas subvisibles en los intervalos de tamaño de ≥10 µm y ≥25 µm se contaron. Debido al volumen de la muestra limitado, no se incluyeron replicados. Cada barra muestra el conteo de partícula a partir de una medición única.

Como se muestra en la **FIG. 29**, el almacenamiento extendido a 4 ºC más allá de la decimosegunda semana no tuvo como resultado partículas significativamente más subvisibles en las formulaciones candidatas al menos hasta el final de la semana 26. Particularmente, en el final de la decimosexta semana, las partículas subvisibles en el intervalo de tamaño ≥10 µm o ≥25 µm se encontraron aún muy por debajo del estándar USP para la administración intravenosa.

5.8.3 Efecto de la temperatura de almacenamiento en la distribución de isoformas cargadas del anticuerpo en las formulaciones candidatas

La distribución de isoformas cargadas con respecto al anticuerpo en las formulaciones candidatas F-1, F-2, F-4 a F-7 se evaluó mediante el uso de un cromatógrafo de intercambio de cationes (CEX). Se utilizó el protocolo a continuación para el análisis CEX:

Columna: ProPac WCX-10. Bioanalytical 4×250 mm

Fase móvil A: Tris 1.2 mM, Imidazol 0.75 mM, Piperazina 5.8 mM, pH 5.5 (0.5X)

Fase móvil B: Tris 1.2 mM, Imidazol 0.75 mM, Piperazina 5.8 mM, pH 9.5 (0.5X)

Velocidad de flujo: 1.0 mL/minuto

Detección: 215 y 280 nm.

Duración: 50 min.

Temp. de columna: 30 °C

Carga: puro ≥ 20 µg

Gradiente:

Tiempo (min)	% de fase móvil A	% de fase móvil B
0	100	0
2	100	0
30	0	100
40	0	100
40.1	100	0
50	100	0

Como se muestra en la **FIG. 30A**, en el momento cero (T0, es decir, antes de que las formulaciones candidatas se almacenaran a 4 ºC o 25 ºC), el anticuerpo existió predominantemente en una forma (las especies principales). Adicionalmente, existió una cantidad relativamente pequeña de anticuerpo como las especies ácidas o las especies básicas. Adicionalmente, de acuerdo con la cuantificación mostrada en la **FIG. 30B**, las especies principales representaron alrededor de 76.5 % (p/w) del total del anticuerpo en la formulación en T0, y las especies ácidas representaron alrededor de 14.6 % (p/w) del total del anticuerpo en la formulación a T0 y las especies básicas representaron alrededor de 8,9 % (p/w) del anticuerpo total en la formulación en T0.

Como se muestra en la **FIG. 30B** y **FIG. 30C**, no se observó un cambio significativo en la distribución de las especies cargadas en las muestras de la formulación almacenadas a 4 ºC durante 12 semanas en comparación con la muestra T0. Por otro lado, luego de 12 semanas de almacenamiento a 25 ºC, algunas especies principales cambiaron a especies ácidas. Adicionalmente, las formulaciones candidatas que tienen un pH menor tendieron a ser más resistentes a la modificación química en comparación con las formulaciones candidatas que tienen un pH mayor. No se observó un efecto obvio del contenido de PS-80 de la formulación candidata en la modificación química del anticuerpo en este experimento.

El análisis CEX también se llevó a cabo en muestras almacenadas a 4 ºC durante 26 semanas. Como se muestra en la **FIG. 31**, no se observó una diferencia apreciable en el porcentaje de las especies principales entre 12 semanas y 26 semanas de almacenamiento a 4 ºC.

5.8.4 Efecto de la temperatura de almacenamiento en la estabilidad química del anticuerpo en las formulaciones candidatas

La estabilidad del anticuerpo en las formulaciones candidatas F-1, F-2, F-4 a F-7 fue evaluada mediante RP-HPLC. Particularmente, los anticuerpos formulados se redujeron como se describe en la presente. El anticuerpo se diluyó a 1 mg/ml en Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, con una concentración final de clorhidrato de guanidina 4 M. Se agregó una solución de ditiotreitol (DTT, Sigma) 1.0 M para

proporcionar una concentración final de 100 mM, y la mezcla de reacción se colocó durante 30 min a 55 ºC. La solución de proteínas se enfrió hasta temperatura ambiente. También se utilizó PNGasaF para eliminar los glicanos mediante la incubación a 37 ºC durante 4 giras con una relación de enzima con respecto a anticuerpo a 1 unidad:20 mg.

Se llevó a cabo la RP-HPLC en un sistema de HPLC Agilent 1200. La fase móvil incluyó agua con ácido trifluoroacético al 0.11 % (Thermo) como solvente A y acetonitrilo (Burdick & Jackson) con ácido trifluoroacético al 0.09 % como solvente B. Se utilizó una columna Agilent PLRP-S 4.6 × 150 mm, tamaño de partícula 3 mm, tamaño de poro 300-Å para el análisis de espectrometría de masas (MS) de tiempo de vuelo (TOF, por sus siglas en inglés) de RP-HPLC con un espectrómetro de masas Agilent 6210 MSD TOF. El eluyente de columna se analizó mediante la detección UV a 215 nm y luego se dirigió en línea hacia un espectrómetro de masas de TOF. La fase móvil inicial fue solvente B al 25 % durante 5 min, y luego se aplicó un gradiente de dos etapas de solvente B al 2.5 % por min a partir de 25 a 35 de solvente B, seguido por un segundo gradiente de solvente B al 0.625 % por min de 35 a 45 % de solvente B. La separación se llevó a cabo a 75 ºC a una velocidad de flujo de 0.3 ml/min.

Parámetro	**Valor**		
Gradiente	**min**	**% B**	**Velocidad de flujo (mL/min)**
	0	25	0.3
	5	25	-
	9	35	-
	25	45	-
	28	95	-
	32	95	-
	33	25	-
	40	25	0.3
Tiempo de detención	40 minuto		
Muestra	PD1 (lote GLP y GMP) 1.0 mg/mL		
Volumen de inyección	20-50 µL		
Termostato	5 ºC		
Temperatura de la columna	55 ºC		

UV/VIS	215, 280 nm
Ancho de pico	0.5 minutos
Columna	Agilent PLRP-S, 3 mm, 300Å, 4.6X150 mm
Fase móvil	A: TFA al 0.11% en agua B: TFA al 0.09 % en ACN

Como se muestra en la **FIG. 32**, las formulaciones candidatas no mostraron cambios detectables luego de 12 semanas de almacenamiento a 4 ºC en comparación con una formulación de control almacenada a -80 ºC. Las formulaciones candidatas no mostraron cambios significativos luego de 12 semanas de almacenamiento a 25 ºC. No se observó ningún pico en ninguna temperatura. Adicionalmente, el rendimiento de las formulaciones candidatas diferentes fue muy similar entre sí en ambas temperaturas.

5.8.5 Efecto de la temperatura de almacenamiento en la actividad de unión del anticuerpo en las formulaciones candidatas

Las afinidades de unión de los anticuerpos en la formulación se analizaron en Biacore® T200 para determinar la unión al antígeno de PD1 humano mediante el uso del método de captura. Particularmente, la proteína A o la IgG antihumana se inmovilizó en la superficie. Los anticuerpos PD1 en las muestras de la formulación se capturaron mediante el flujo sobre la superficie a una velocidad de flujo de 10 µl/min durante 60 segundos. Se hizo fluir el antígeno de PD1 humano producido de forma interna en la superficie a una velocidad de flujo de 30 µl/min durante 300 segundos a concentraciones que varían de 0.3 a 200 nM para determinar las cinéticas de unión. La disociación se determinó mediante el flujo de una solución de elución sobre la superficie a una velocidad de flujo de 30 µl/min durante 600 segundos. La superficie s regeneró entre cada concentración del antígeno mediante el flujo de cloruro de magnesio 3 M sobre la superficie a una velocidad de flujo de 30 µl/min durante 60 segundos. El ajuste fue con respecto a un modelo 1:1.

La **FIG. 33A** panel izquierdo muestra las constantes de asociación/disociación representativas entre los anticuerpos en la formulación candidata F-4 (pH 5.5, PS-80 al 0.01 %) y el antígeno PD1 humano como se determinó mediante el ensayo Biacore® luego de que la formulación candidata fuera almacenada a 40 C durante 4 semanas. El panel derecho muestra los resultados para la misma formulación a T0.

Adicionalmente, como se determinó mediante el ensayo Biacore®, la constante de asociación (K_a) varió de 1.64×10^5 a 1.73×10^5 (desviación estándar = 1.13 %); la constante de disociación (K_d) varió de 4.37×10^{-3} a 4.55×10^{-3} (desviación estándar = 0.92 %); y la constante de disociación de equilibrio

K_D varió de 25.4 a 27.2 nM (desviación estándar = 1.37 %).

La **FIG. 33B** muestra los resultados de cuantificación de los valores de K_D (nM) para las formulaciones de anticuerpo candidatas F-1, F-2, F-4 a F7 a T0, o luego de que la formulación candidata fuera almacenada a 25 ºC durante 4 semanas, o a 40 ºC durante 4 semanas o a 4 ºC durante 12 semanas, o a 25 ºC durante 12 semanas. No se observó ninguna diferencia significativa en la actividad de unión del anticuerpo a través de las condiciones de almacenamiento diferentes, o entre formulaciones candidatas.

5.8.6 Efecto de la agitación en la agregación y formación de partículas de subvisibles del anticuerpo en formulaciones candidatas.

El efecto de la agitación en la estabilidad líquida de formulaciones candidatas fue examinada con SEC y MFI. Particularmente, 0.9 ml de las formulaciones candidatas que tienen anticuerpo 125 mg/ml, acetato de sodio 10 mM (pH 5.2), sacarosa al 8,5 % (p/v), PS-80 al 0.001 % (p/v) o 0.015 % (p/v) se agitaron en viales de 2 ml en vórtices de sobremesa a 4 ºC durante hasta 24 semanas. Luego de 2, 8 y 24 horas de la agitación, las separaciones en alícuotas de las formulaciones candidatas se analizaron mediante SEC y/o MFI. Se graficaron los resultados en la **FIG. 34A** y **FIG. 34B**.

Como se muestra en la **FIG. 34A** y **FIG. 34B**, el aumento en la fracción de HMW y la densidad de partículas en el intervalo de tamaño de ≥2 µm se observó para las muestras de formulación con PS-80 al 0.015 %. No se observaron cambios obvios para las muestras de formulación con PS-80 al 0.001 %. Adicionalmente, se observó formación de espuma significativa luego de la agitación, particularmente para la muestra con PS-80 al 0.015 %.

5.8.7 Efecto de los ciclos de congelamiento-descongelamiento en la agregación y formación de partículas de subvisibles del anticuerpo en formulaciones candidatas.

Se examinó el efecto de ciclos de congelación-descongelación reiterados en la estabilidad líquida de la formulación candidatas con SEC y MFI. Particularmente, se colocaron alícuotas 200 µL de cada formulación candidata F1, F-2 y F4-F7 en un tubo con tapa de rosca fisher y se colocó en un congelador a -80 ºC durante la noche para permitir el congelamiento. La muestra congelada se descongelarse a temperatura ambiente hasta descongelarse completamente. Se llevaron a cabo hasta 5 ciclos de congelamiento-descongelamiento. Los resultados se graficaron en las **FIGS. 35A-35C**.

Como se muestra en la **FIG. 35A**, no se observó una diferencia significativa en la fracción del anticuerpo de monómero para ninguna de las formulaciones candidatas luego de 3 o 5 ciclos de congelamiento o descongelamiento. Como se muestra en la **FIG. 35B** y **FIG. 35C**, las densidades de las partículas subvisibles en los intervalos de tamaño ≥10 µm o ≥25 µm se encontraron muy por debajo del estándar USP para la administración intravenosa.

5.8.7 Observación visual, pH, osmolalidad y viscosidad.

Adicionalmente, el pH, la osmolalidad y viscosidad de las muestras de la formulación se monitorearon durante el estudio de estabilidad. La examinación visual de las muestras de la formulación para determinar turbiedad y/u otras irregularidades se llevó a cabo a través del estudio. Se resumen los datos en las Tablas 39-42 más adelante. Como se muestra, no se detectaron partículas visibles luego de un almacenamiento de tres meses a 4 ºC o 25 ºC. La viscosidad para todas las formulaciones candidatas fue inferior a 4 cP. Los valores de pH permanecieron estables y cerca del objetivo. La osmolalidad fue levemente alta mediante el uso sacarosa al 9 % (p/v) en la formulación. La formulación con sacarosa al 8,5 % (p/v) redujo la osmolalidad a alrededor de 345 mOsm.

Tabla 39: Observación visual

Temp. (°C)	**Punto temporal (semanas)**	**Observación visual**					
		pH 5.2		**pH 5.8**		**pH 5.5**	**pH 5.6**
		PS80 al 0.005 %	**PS80 al 0.015%**	**PS80 al 0.005 %**	**PS80 al 0.015%**	**PS80 al 0.01%**	**PS80 al 0.01%**
40	**0**	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
	1	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
	2	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
4	**26**	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente

Tabla 40: Viscosidad

IgG1 anti-PD-1 (K322A) (mg/mL)	Amortiguador	Temp. (°C)	Punto temporal (semanas)	Viscosidad (mPa · s)					
125	Acetato 10 mM	5	0	**500 µL/min, 2 s**					
				pH 5.2		**pH 5.8**		**pH 5.5**	**pH 5.6**
				PS80 al 0.005 %	**PS80 al 0.015 %**	**PS80 al 0.005 %**	**PS80 al 0.015 %**	**PS80 al 0.01%**	**PS80 al 0.01%**
				3.252	3.265	3.558	3.392	3.368	3.525
				1000 µL/min, 1 s					
				pH 5.2		**pH 5.8**		**pH 5.5**	**pH 5.6**
				PS80 al 0.005 %	**PS80 al 0.015 %**	**PS80 al 0.005 %**	**PS80 al 0.015 %**	**PS80 al 0.01%**	**PS80 al 0.01%**
				3.322	3.302	3.604	3.395	3.362	3.552

Tabla 41: pH

Anticuerpo	IgG1 anti-PD-1 (K322A)	Temp. (°C)	Punto temporal (semanas)	pH					
[Ab] (mg/mL)	125	5	0	pH 5.2		pH 5.8		pH 5.5	pH 5.6
Amortiguador	Acetato 10 mM			PS80 al 0.005%	PS80 al 0.015%	PS80 al 0.005 %	PS80 al 0.015%	PS80 al 0.01%	PS80 al 0.01%
				5.16	5.15	5.77	5.75	5.40	5.57

Tabla 42: Osmolalidad

Anticuerpo	IgG1 anti-PD-1 (K322A)	Temp. (°C)	Punto temporal (semanas)	Osmolalidad (mOsm)					
[Ab] (mg/mL)	125	5	0	pH 5.2		pH 5.8		pH 5.5	pH 5.6
Amortiguador	Acetato 10 mM			PS80 al 0.005 %	PS80 al 0.015%	PS80 al 0.005 %	PS80 al 0.015%	PS80 al 0.01%	PS80 al 0.01%
				399	392	383	382	394	372

7. LISTADO DE SECUENCIAS

La presente memoria descriptiva se presenta con una copia en una forma legible por computadora (CRF) del listado de secuencias. La CRF titulada 10624-386-228_SEQLIST.txt, que fue creada el 27 de marzo de 2018 y tiene 50.916 bytes de tamaño, es idéntica a la copia de papel del listado de secuencias y se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad.