

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende
un constructo de anticuerpo biespecífico de cadena simple, que se une
a un antígeno de superficie de una célula diana mediante un primer dominio de unión que comprende CDR seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID Nos 91 a 96, SEQ ID Nos 101 a 106, SEQ ID Nos 111 a 116, SEQ ID Nos 120 a 125, SEQ ID Nos 129 a 134, SEQ ID Nos 138 a 143, SEQ ID Nos 147 a 152, SEQ ID Nos 156 a 161, SEQ ID Nos 165 a 170, o en donde la secuencia de aminoácidos del primer dominio de unión del constructo biespecífico de cadena simple es seleccionado del grupo que consiste en 183, 185 y 187, y
al antígeno de superficie de Células T CD3 mediante un segundo dominio de unión que comprende CDR seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID Nos 1 a 6, SEQ ID Nos 10 a 15, SEQ ID Nos 19 a 24, SEQ ID Nos 28 a 33, SEQ ID Nos 37 a 42, SEQ ID Nos 46 a 51, SEQ ID Nos 55 a 60, SEQ ID Nos 64 a 69, SEQ ID Nos 73 a 79, SEQ ID Nos 82 a 87, o en donde la secuencia de aminoácidos del segundo dominio de unión del constructo biespecífico de cadena simple es 179, o en donde el constructo de anticuerpo biespecífico de cadena simple tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO 174,
una β -ciclodextrina, en donde la β -ciclodextrina es seleccionada del grupo que consiste en metil- β -ciclodextrina, hidroxietil- β -ciclodextrina, etil- β -ciclodextrina, butil- β -ciclodextrina, succinil-(2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina, heptakis(2,3,6-tri-O-metil)- β -ciclodextrina, heptakis(2,3,6-tri-O-benzoil)- β -ciclodextrina, sal de sodio de fosfato de β -ciclodextrina, sal de sodio de sulfato de β -ciclodextrina, triacetil- β -ciclodextrina, sal de heptasodio de heptakis(6-O-sulfo)- β -ciclodextrina, sal de sodio de carboximetil- β -ciclodextrina, sal de sodio de sulfobutileter- β -ciclodextrina, 6-O-p-toluenesulfonil- β -ciclodextrina; y
un buffer, en donde la composición reduce a menos del 10% (p/v) o evita la formación de agregados de proteínas (especies de alto peso molecular HMWS).
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la β -ciclodextrina está presente en una concentración en el rango de entre 0,1 % a 20 % (p/v), preferiblemente de 0,5 % a 2 % (p/v) y más preferiblemente de 0,8 % a 1,5 % (p/v).

3. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la β -ciclodextrina es seleccionada del grupo que consiste en sal de sodio de sulfobutileter- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina.
4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el constructo de anticuerpo biespecífico de cadena simple está presente en un rango de concentración de 0,1-5 mg/ml, preferiblemente de 0,2-2,5 mg/ml, más preferiblemente de 0,25-1,0 mg/ml.
5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el buffer es seleccionado del grupo que consiste en fosfato de potasio, ácido acético/acetato de sodio, ácido cítrico/citrato de sodio, ácido succínico/succinato de sodio, ácido tartárico/tartrato de sodio, histidina/histidina HCl, glicina, Tris, glutamato, acetato y mezclas de los mismos.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el buffer es seleccionado del grupo que consiste en fosfato de potasio, ácido cítrico/citrato de sodio, ácido succínico, histidina, glutamato, acetato y combinaciones de los mismos.
7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el pH de la composición está en el rango de 4-7,5.
8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en sacarosa, trehalosa, manitol, sorbitol, arginina, lisina, polisorbato 20, polisorbato 80, poloxámero 188, plurónico y combinaciones de los mismos.
9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende uno o más conservantes.
10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el uno o más conservantes es seleccionado del grupo que consiste en alcohol bencílico,

clorobutanol, fenol, meta-cresol, metilparabeno, fenoxietanol, propilparabeno y tiomerosal.

11. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el primer dominio de unión del constructo de anticuerpo biespecífico de cadena simple se une a CD19, CD33, MSLN, FLT3 o BCMA.
12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la secuencia de aminoácidos del primer dominio de unión del constructo biespecífico de cadena simple se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID 99, 109, 119, 128, 137, 146, 155, 164, 173, 183, 185 y 187 y la secuencia de aminoácidos del segundo dominio de unión del constructo biespecífico de cadena simple se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 9, 18, 27, 36, 45, 54, 63, 72, 81, 179 y 90.
13. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la formulación está libre de conservantes, la secuencia de aminoácidos del constructo de anticuerpo biespecífico de cadena simple es SEQ ID NO 100 o 110 y el constructo está en una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml, la ciclodextrina es sal de sodio de sulfobutileter- β -ciclodextrina en una concentración de aproximadamente 1% (p/v), el buffer es fosfato de potasio en una concentración de aproximadamente 10 mM y la formulación comprende además sacarosa en una concentración de aproximadamente 8% (p/v) y polisorbato 80 en una concentración de aproximadamente 0,01% (p/v) a un pH de aproximadamente 6,0.
14. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, donde la ciclodextrina es sal de sodio de sulfobutileter- β -ciclodextrina en una concentración de aproximadamente 1% (p/v), el buffer es fosfato de potasio en una concentración de aproximadamente 10 mM y la formulación comprende además manitol en una concentración de aproximadamente 2%, sacarosa en una concentración de aproximadamente 2% (p/v) y polisorbato 80 en una concentración de aproximadamente 0,01% (p/v) a un pH de aproximadamente 6,0.