

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Una formulación que comprende:
 - (i) 10 mg/ml a 200 mg/ml de anticuerpo anti-TIGIT o un fragmento de fijación a antígeno del mismo;
 - (ii) 8 mM a 12 mM de amortiguador de L-histidina;
 - (iii) 6 % a 8 % en peso/volumen (p/v) de sacarosa;
 - (iv) 0,01 % a 0,10 % (p/v) de polisorbato 80; y
 - (v) 1 mM a 20 mM de L-metionina.
2. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el anticuerpo anti-TIGIT o el fragmento de fijación a antígeno del mismo comprende tres CDR de una cadena ligera que comprenden CDRL1 de SEQ ID NO: 111, CDRL2 de SEQ ID NO: 112, y CDRL3 de SEQ ID NO: 113 y tres CDR de una cadena pesada que comprenden CDRH1 de SEQ ID NO: 108, CDRH2 de SEQ ID NO: 154, y CDRH3 de SEQ ID NO: 110.
3. La formulación de acuerdo con las Reivindicaciones 1 o 2, en donde el anticuerpo anti-TIGIT o el fragmento de fijación a antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 148 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152.
4. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 3, en donde el anticuerpo anti-TIGIT comprende (i) un dominio constante de cadena pesada humana IgG1 que comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO:291 y un dominio constante de cadena ligera kappa humana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:293; o (ii) un dominio constante de cadena pesada humana IgG4 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:292 y un dominio constante de cadena ligera kappa humana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:293.
5. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicación 1 a 4, que comprende 15mM de L-metionina.
6. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, que comprende polisorbato 80 en una relación de peso de 0,02 % (p/v).
7. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, que comprende 10 mg/ml a 100 mg/ml del anticuerpo anti-TIGIT o fragmento de fijación a antígeno del mismo.

8. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde la concentración del anticuerpo anti-TIGIT o fragmento de fijación a antígeno del mismo es 10 mg/ml, 12,5 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml, 75 mg/ml o 100 mg/ml.
9. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 que comprende 25 mg/ml del anticuerpo anti-TIGIT, 10 mM de amortiguador de L-histidina, 7 % p/v de sacarosa, 0,02 % p/v de polisorbato 80, y 15 mM de L-metionina.
10. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 que comprende 50 mg/ml del anticuerpo anti-TIGIT, 10 mM de amortiguador de L-histidina, 7 % p/v de sacarosa, 0,02 % p/v de polisorbato 80, y 15 mM de L-metionina.
11. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 que comprende 75 mg/ml del anticuerpo anti-TIGIT, 10 mM de amortiguador de L-histidina, 7 % p/v de sacarosa, 0,02 % p/v de polisorbato 80, y 15 mM de L-metionina.
12. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 que comprende 100 mg/ml del anticuerpo anti-TIGIT, 10 mM de amortiguador de L-histidina, 7 % p/v de sacarosa, 0,02 % p/v de polisorbato 80, y 15 mM de L-metionina.
13. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, en donde la formulación tiene un pH entre 5,5 y 6,3.
14. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 13, en donde la formulación tiene un pH de 5,8 a 6,0.
15. Una formulación que comprende:
 - (i) 10 mg/ml a 200 mg/ml de anticuerpo anti-TIGIT o fragmento de fijación a antígeno del mismo;
 - (ii) 5 mM a 20 mM de amortiguador;
 - (iii) 6 % a 8 % en peso/volumen (p/v) de azúcar no reductor;
 - (iv) 0,01 % a 0,10 % (p/v) de surfactante no iónico;
 - (v) 1 mM a 20 mM de antioxidante; y
 - (vi) 10mg/ml a 200mg/ml de anticuerpo anti-PD1 o un fragmento de fijación a antígeno del mismo, en donde la formulación es una co-formulación.
16. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 15, en donde el anticuerpo anti-PD-1 o el fragmento de fijación a antígeno del mismo comprende tres CDR de cadena ligera de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3 y tres CDR de cadena pesada de SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7 y SEQ ID NO:8.

17. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 16, en donde el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de fijación a antígeno del mismo comprende una región ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4, y una región pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9.
18. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 16, en donde la formulación comprende un anticuerpo anti-PD-1 que es pembrolizumab.
19. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 18, donde la relación entre el anticuerpo anti-PD-1 y el anticuerpo anti-TIGIT es de 1:1.
20. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 19 que comprende 10 mg/ml del anticuerpo anti-PD-1, 10 mg/ml del anticuerpo anti-TIGIT, 10 mM de amortiguador de L-histidina, 7 % p/v de sacarosa, 0,02 % p/v de polisorbato 80, y 15 mM de L-metionina.
21. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 20, que comprende adicionalmente un quelante.
22. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21, en donde la formulación es una formulación líquida, la formulación está congelada a por lo menos -70°C, o la formulación es una solución reconstituida de una formulación liofilizada.
23. La formulación de acuerdo con cualquiera de la Reivindicación 15 a 22, en donde el anticuerpo anti-TIGIT o el fragmento de fijación a antígeno del mismo comprende tres CDR de una cadena ligera que comprenden CDRL1 de SEQ ID NO: 111, CDRL2 de SEQ ID NO: 112, y CDRL3 de SEQ ID NO: 113 y tres CDR de una cadena pesada que comprenden CDRH1 de SEQ ID NO: 108, CDRH2 de SEQ ID NO: 154, y CDRH3 de SEQ ID NO: 110.
24. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 23, en donde el anticuerpo anti-TIGIT o el fragmento de fijación a antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 148 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152
25. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 24, en donde el anticuerpo anti-TIGIT comprende (i) un dominio constante de cadena pesada de IgG1 humana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 291 y un dominio constante de cadena ligera kappa humana que comprende la secuencia de aminoácidos. de SEQ ID NO:

293; o (ii) un dominio constante de cadena pesada de IgG4 humana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 292 y un dominio constante de cadena ligera kappa humana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 293.

26. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 25, en donde la formulación tiene un pH entre 5,5 y 6,3.

27. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 26, en donde el amortiguador es un amortiguador de L-histidina, el azúcar no reductor es sacarosa, el tensioactivo no iónico es polisorbato 80, y el antioxidante es L-metionina.

28. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 27 que comprende 8 mM a 12 mM de amortiguador de L-histidina, y/o comprende 15 mM de L-metionina; y/o 0,02 % p/v de polisorbato 80.

29. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 28, que comprende 10 mg/ml a 100 mg/ml de anticuerpo anti-TIGIT o el fragmento de fijación a antígeno del mismo, o en donde la concentración del anticuerpo anti-TIGIT o el fragmento de fijación a antígeno del mismo es 10 mg/ml, 12,5 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml, 75 mg/ml o 100 mg/ml.

30. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 29, que comprende 10 mg/ml a 100 mg/ml de anticuerpo anti-PD-1 o el fragmento de fijación a antígeno del mismo, o en donde la concentración del anticuerpo anti-PD-1 o el fragmento de fijación a antígeno del mismo es 10 mg/ml, 12,5 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml, 75 mg/ml o 100 mg/ml.

31. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 30, en donde la formulación es una formulación líquida, la formulación está congelada al menos debajo de -70°C, o la formulación es una solución reconstituida de una formulación liofilizada.

32. Una formulación que comprende:

- (i) 10 mg/ml de anticuerpo anti-TIGIT;
- (ii) 10 mM de amortiguador de L-histidina;
- (iii) 7 % (p/v) de sacarosa;
- (iv) 0,02% (p/v) de polisorbato 80; y
- (v) 15 mM de L-metionina;

en donde la formulación tiene un pH entre 5,3 y 6,2; y

en donde el anticuerpo anti-TIGIT comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 148 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152.

33. Una co-formulación que comprende:

- (i) 10 mg/ml de un anticuerpo anti-TIGIT;
- (ii) 10 mM de amortiguador de L-histidina;
- (iii) 7 % (p/v) de sacarosa;
- (iv) 0,02% (p/v) de polisorbato 80;
- (v) 15 mM de L-metionina; y
- (vi) 10mg/ml de anticuerpo anti-PD-1;

en donde la formulación tiene un pH entre 5,3 y 6,2; y

en donde el anticuerpo anti-TIGIT comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 148 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152; y

en donde el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab.
