

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que
- 5 (a) se une a un epítipo 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; o
- (b) compete por la unión a PD-1 humana con un anticuerpo que comprende una región variable de
- 10 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.
2. Una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une a PD-1, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende:
- (a) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una región determinante de la complementariedad 1 (CDR1) de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de cualquiera de los anticuerpos
- 15 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 como se establece en la Tabla 1; y/o
- (b) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de la complementariedad 1 (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.
- 20 3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende:
- (a) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende adicionalmente un marco 1 (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/o
- 25 (b) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende adicionalmente un marco 1 (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**.
4. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, donde la CDR1 de VL, CDR2 de VL, CDR3 de VL comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOS:1, 2 y 3, respectivamente, y la CDR1
- 30 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOS:4, 5 y 6, respectivamente.
5. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, donde la CDR1 de VL, CDR2 de VL, CDR3 de VL comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOS:7, 2 y 3, respectivamente, y la CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOS:4, 5
- 35 y 6, respectivamente.

6. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8.
7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9.
8. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10.
9. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:11.
10. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12.
11. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13.
12. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este 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 la SEQ ID NO: 11.
13. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este 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 la SEQ ID NO: 11.
14. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este 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 la SEQ ID NO: 11.
15. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este 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 la SEQ ID NO: 12.
16. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, donde el anticuerpo o fragmento de unión al

antígeno de este 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 la SEQ ID NO: 12.

17. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, donde el anticuerpo o fragmento de unión al

5 antígeno de este 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 la SEQ ID NO: 12.

18. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende:

- 10 (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 la SEQ ID NO: 13.

19. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende:

- (a) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9; y
- 15 (b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13.

20. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este 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 la SEQ ID NO: 13.

20 21. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende una región Fc de IgG1 humana o un mutante de esta.

22. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende una región Fc de IgG1-K322A humana.

25 23. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende una región Fc de IgG4 humana o un mutante de esta.

24. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende una región Fc de IgG4P humana.

30 25. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende una región Fc de IgG4PE humana.

26. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este comprende una región Fc de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO:36-40.

35 27. La formulación farmacéutica de la reivindicación 26, donde el anticuerpo o fragmento de unión

al antígeno de este comprende adicionalmente una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41.

28. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende:

5 (a) una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41; y

(b) una región Fc de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO:36-40.

29. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, donde el anticuerpo o
10 fragmento de unión al antígeno de este comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31.

30. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32.

15 31. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este 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 la SEQ ID NO:32

32. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, donde el anticuerpo o
20 fragmento de unión al antígeno de este comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33.

33. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende:

(a) una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31; y

25 (b) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:33

34. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34.

35. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, donde el anticuerpo o
30 fragmento de unión al antígeno de este 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 la SEQ ID NO:34

36. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, donde el anticuerpo o
35 fragmento de unión al antígeno de este comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35.

37. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este 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 la SEQ ID NO:35

5 38. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-37, donde, cuando se une a PD-1, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une a al menos uno de los residuos 100-109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

39. La formulación farmacéutica de la reivindicación 38, donde, cuando se une a PD-1, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une a al menos uno de los residuos 100-105 dentro de una
10 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

40. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-37, donde, cuando se une a PD-1, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno 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.

15 41. La formulación farmacéutica de la reivindicación 40, donde, cuando se une a PD-1, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une a N33 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

42. La formulación farmacéutica de la reivindicación 40, donde, cuando se une a PD-1, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une a T51 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID
20 NO:42.

43. La formulación farmacéutica de la reivindicación 40, donde, cuando se une a PD-1, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une a S57 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

44. La formulación farmacéutica de la reivindicación 40, donde, cuando se une a PD-1, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une a L100 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ
25 ID NO:42.

45. La formulación farmacéutica de la reivindicación 40, donde, cuando se une a PD-1, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une a N102 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

30 46. La formulación farmacéutica de la reivindicación 40, donde, cuando se une a PD-1, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une a G103 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

47. La formulación farmacéutica de la reivindicación 40, donde, cuando se une a PD-1, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une a R104 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ
35 ID NO:42.

48. La formulación farmacéutica de la reivindicación 40, donde, cuando se une a PD-1, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une a D105 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.
- 5 49. La formulación farmacéutica de la reivindicación 40, donde, cuando se une a PD-1, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une a H107 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.
50. La formulación farmacéutica de la reivindicación 40, donde, cuando se une a PD-1, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une a S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.
- 10 51. La formulación farmacéutica de la reivindicación 40, donde, cuando se une a PD-1, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une a G103 y R104 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.
52. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-51, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este:
- 15 (a) atenúa la actividad de linfocitos T; y/o
(b) disminuye la expresión de PD-1 en la superficie de linfocitos T.
53. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-52, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une específicamente a PD-1 humana y/o PD-1 de mono, pero no a PD-1 de roedor.
- 20 54. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-53, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este tiene una actividad de ADCC atenuado y/o una actividad de CDC atenuada.
55. La formulación farmacéutica de la reivindicación 52, donde la atenuación de la actividad de linfocitos T ocurre en PBMC humana o muestra de sangre entera.
- 25 56. La formulación farmacéutica de la reivindicación 52 o 55, donde la atenuación de la actividad de linfocitos T se mide mediante la inhibición de la producción de citosina.
57. La formulación farmacéutica de la reivindicación 56, donde la citosina que es inhibida por el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, GM-CSF, TNF- α y/o IFN- γ .
- 30 58. La formulación farmacéutica de la reivindicación 52, donde la disminución de la expresión de PD-1 en la superficie de los linfocitos T:
- (a) ocurre tan temprano como 4 horas luego del tratamiento con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este; y/o
(b) ocurre al mismo tiempo que u ocurre antes que la inhibición de citosina.
- 35 59. La formulación farmacéutica de la reivindicación 53, donde la K_D para la unión a PD-1 humana

purificada es de alrededor de 100 pM a alrededor de 10 nM, y la K_D para la unión a PD-1 humana expresada en la superficie celular y PD-1 de mono expresada en la superficie celular es de alrededor de 100 pM a alrededor de 10 nM.

60. La formulación farmacéutica de la reivindicación 56, donde la EC_{50} 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 de alrededor de 10 nM a alrededor de 100 nM.
61. La formulación farmacéutica de la reivindicación 56, donde el porcentaje de atenuación máxima de actividad de linfocitos T es al menos alrededor de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 %.
62. La formulación farmacéutica de la reivindicación 52 o 58, donde el porcentaje de disminución máxima de expresión de PD-1 es al menos alrededor de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 %.
63. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-62, donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
64. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-63, donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado, humano o quimérico.
65. La formulación farmacéutica de la reivindicación 64, donde el anticuerpo humanizado es un anticuerpo desinmunizado o un anticuerpo humano compuesto.
66. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-65, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este es un Fab, un Fab', un $F(ab')_2$, un Fv, un scFv, un dsFv, un diacuerpo, un triacuerpo, un tetracuerpo o un anticuerpo multiespecífico formado a partir de fragmentos de anticuerpo.
67. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-66, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se conjuga con un agente.
68. La formulación farmacéutica de la reivindicación 67, donde el agente se selecciona del grupo que consiste en un radioisótopo, un quelante de metal, una enzima, un compuesto fluorescente, un compuesto bioluminiscente y un compuesto quimioluminiscente.
69. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-68, que comprende adicionalmente un sistema amortiguador.
70. La formulación farmacéutica de la reivindicación 69, donde el sistema de amortiguador se selecciona del grupo que consiste en amortiguador de acetato, amortiguador de succinato, amortiguador de histidina y amortiguador de citrato.
71. La formulación farmacéutica de la reivindicación 70, donde el sistema de amortiguador es amortiguador de acetato.

72. La formulación farmacéutica de la reivindicación 70, donde el sistema de amortiguador es amortiguador de succinato.
73. La formulación farmacéutica de la reivindicación 70, donde el sistema de amortiguador es amortiguador de histidina.
- 5 74. La formulación farmacéutica de la reivindicación 70, donde el sistema de amortiguador es amortiguador de citrato.
75. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-69, donde la concentración del sistema de amortiguador se encuentra dentro del intervalo de 0.1 mM a 1 M.
76. La formulación farmacéutica de la reivindicación 75, donde la concentración del sistema de
10 amortiguador se encuentra dentro del intervalo de 1 mM a 100 mM.
77. La formulación farmacéutica de la reivindicación 76, donde la concentración del sistema de amortiguador es 10 mM.
78. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-77, donde el pH del sistema de amortiguador se encuentra dentro del intervalo de pH 4-6.5.
- 15 79. La formulación farmacéutica de la reivindicación 78, donde el pH del sistema de amortiguador se encuentra dentro del intervalo de pH 4.7-5.7.
80. La formulación farmacéutica de la reivindicación 79, donde el pH del sistema de amortiguador es pH 5.2.
81. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-80, que comprende
20 adicionalmente un poliol.
82. La formulación farmacéutica de la reivindicación 81, donde el poliol se selecciona del grupo que consiste en azúcar, alcohol de azúcar y ácido de azúcar.
83. La formulación farmacéutica de la reivindicación 82, donde el poliol es azúcar.
84. La formulación farmacéutica de la reivindicación 83, donde el azúcar es sacarosa.
- 25 85. La formulación farmacéutica de la reivindicación 84, donde la concentración de la sacarosa se encuentra dentro del intervalo de 5-10 % (p/v).
86. La formulación farmacéutica de la reivindicación 85, donde la concentración de la sacarosa es 8,5 % (p/v).
87. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-86, que comprende
30 adicionalmente un tensioactivo.
88. La formulación farmacéutica de la reivindicación 87, donde el tensioactivo es polisorbato 20.
89. La formulación farmacéutica de la reivindicación 87, donde el tensioactivo es polisorbato 80.
90. La formulación farmacéutica de la reivindicación 89, donde la concentración de la polisorbato 80 se encuentra dentro del intervalo de 0.001-0.1 % (p/v).
- 35 91. La formulación farmacéutica de la reivindicación 90, donde la concentración de la polisorbato 80

es 0.005 % (p/v).

92. Una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une a PD-1, un amortiguador de sodio 10 mM (pH 5.2), sacarosa al 8,5 % (p/v) y polisorbato 80 al 0.005 % (p/v)

5 93. La formulación farmacéutica de la reivindicación 92, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende:

(a) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una región determinante de la complementariedad 1 (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;

10 y/o

(b) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de la complementariedad 1 (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.

15 94. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-93, donde la formulación farmacéutica es estable durante al menos 12 meses cuando se almacena a $-70\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 10\text{ }^{\circ}\text{C}$.

95. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-93, donde la formulación farmacéutica es estable durante al menos 6 meses cuando se almacena a $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

96. Un método para realizar la formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-95, que comprende:

20 (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;

(b) recolectar el medio;

25 (c) someter el medio a una serie de etapas de purificación.

97. El método de la reivindicación 96, donde las etapas de purificación comprenden:

(a) una cromatografía de afinidad;

(b) una inactivación viral;

(c) una cromatografía de intercambio de iones;

30 (d) una filtración viral; y

(e) una ultrafiltración/diafiltración.

98. El método de la reivindicación 97, donde la cromatografía de afinidad es una cromatografía de afinidad con proteína A.

35 99. El método de la reivindicación 97, donde la cromatografía de intercambio de iones es una cromatografía de intercambio de aniones.

100. El método de la reivindicación 97, donde la etapa de inactivación viral es una etapa de inactivación viral de pH bajo.

101. El método de cualquiera de las reivindicaciones 96-100, que comprende una etapa de formulación.