

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 994 759**

51 Int. Cl.:

C12N 15/13 (2006.01)

C12P 21/08 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/00 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2019 PCT/IB2019/059766**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2020 WO20100073**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2019 E 19885702 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2024 EP 3880824**

54 Título: **Control de metales traza durante la producción de anticuerpos anti-CD38**

30 Prioridad:

13.11.2018 US 201862760782 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
30.01.2025

73 Titular/es:

JANSSEN BIOTECH, INC. (100.00%)
800/850 Ridgeview Drive
Horsham, PA 19044, US

72 Inventor/es:

LARMORE, NICOLE;
RAMANATHAN, BALASUBRAMANIAN y
YEAGER, RICHARD

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por la
Oficina Europea de Patentes

ES 2 994 759 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Control de metales traza durante la producción de anticuerpos anti-CD38

5 **Campo**

La descripción se refiere a métodos para controlar los metales traza durante la producción de anticuerpos anti-CD38, sustancias farmacológicas y productos farmacológicos generados usando los métodos, y usos de las sustancias farmacológicas y productos farmacológicos generados.

10

Antecedentes

Durante las últimas décadas, mucha investigación se ha enfocado en la producción de proteínas recombinantes, p. ej., anticuerpos monoclonales de cultivos celulares. Si bien se han utilizado medios que contienen sueros o hidrolizados para tal cultivo, se desarrollaron medios químicamente definidos para minimizar la variación lote a lote de los componentes de medios (Luo y Chen, *Biotechnology and Bioengineering* 97(6): 1654-59, 2007). Una mejor comprensión del cultivo celular ha permitido un cambio a medios químicamente definidos sin comprometer la calidad del producto mientras mantiene viabilidades relativamente altas.

15

20

La N-glicosilación durante la producción de anticuerpos puede mediar su antigenicidad, velocidad de holgura *in vivo*, estabilidad y funciones efectoras mediadas por Fc y puede depender de las condiciones de cultivo celular. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar métodos que puedan proporcionar perfiles de glicosilación predecibles de los anticuerpos terapéuticos obtenidos del cultivo celular en medios químicamente definidos.

25

La patente WO 2015/130728 describe terapias de combinación con anticuerpos anti-CD38. Gramer y col., *Biotechnol. and Bioeng.* (2011), 108(7): 1591-1602, describe la modulación de la galactosilación de anticuerpos mediante la alimentación de uridina, cloruro de manganeso y galactosa.

Breve resumen

30

La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjuntas. Las terminologías “realización” y “realizaciones” deben interpretarse como realización(es) de la invención solo en la medida en que entren dentro del alcance de las presentes reivindicaciones. De otro modo, las terminologías se refieren únicamente a las realizaciones de la descripción.

35

La invención proporciona un método para producir un anticuerpo IgG1 anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica una región variable de la cadena pesada (VH) de la id. de sec. n.º 7 y una región variable de la cadena ligera (VL) de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre 15 % y 27 %, que comprende:

40

(A)

i) preparar un medio de cultivo que comprenda entre 2 partes por mil millones (ppb) y 8,5 ppb de manganeso (Mn); y

45

ii) controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped eucariótica que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo preparado en la etapa a), produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre 15 % y 27 %; o

50

(B)

i) cultivar una célula huésped eucariótica que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

55

ii) controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre 2 ppb y 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre 15 % y 27 %.

60

La invención proporciona además un método para producir un producto farmacológico que comprende:

65

a) producir un anticuerpo IgG1 anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica una región variable de la cadena pesada (VH) de la id. de sec. n.º 7 y una región variable de la cadena ligera (VL) de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre 15 % y 27 %, en donde la producción comprende:

i) preparar un medio de cultivo que comprenda entre 2 partes por mil millones (ppb) y 8,5 ppb de manganeso (Mn); y

ii) controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped eucariótica que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo preparado en la etapa a), produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %; y

b) formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico.

La descripción proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica una región variable de la cadena pesada (VH) de la id. de sec. n.º 7 y una región variable de la cadena ligera (VL) de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 partes por mil millones (ppb) o menos de manganeso (Mn); y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo preparado en la etapa a), produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y una VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo preparado en la etapa a), produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico.

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** muestra la correlación del porcentaje de DARZALEX® (daratumumab) de oligosacáridos G0F (% de G0F) vs. la concentración de manganeso (Mn) calculada en el medio de polvo seco (DPM, por sus siglas en inglés) en varios lotes de fabricación. Eje Y: concentración de Mn, partes por mil millones (ppb); Eje X: % de G0F.

La **Figura 2** muestra la correlación del porcentaje de DARZALEX® (daratumumab) de oligosacáridos G1F (% de G1F) vs. la concentración de Mn calculada en el DPM en varios lotes de fabricación. Eje Y: Concentración de Mn (ppb); Eje X: % de G1F.

La **Figura 3** muestra el % de G0F de DARZALEX® (daratumumab) vs. la concentración de Mn calculada de los componentes de los medios del biorreactor del DPM para lotes fuera de especificación (OOS, por sus siglas en inglés), fuera de tendencia (OOT, por sus siglas en inglés) y aprobados.

La **Figura 4** muestra el % de G1F de DARZALEX® (daratumumab) vs. la concentración de Mn calculada de los componentes de los medios del biorreactor del DPM para lotes OOS, OOT y aprobados.

La **Figura 5** muestra el % de G1F de DARZALEX® (daratumumab) (indicado como el % de G1F en la figura) y la concentración de Mn en varios lotes de producción a lo largo del tiempo.

La **Figura 6** muestra la concentración total de Mn (ppb) antes, durante y después de la fabricación por lotes de OOS/OOT.

Descripción detallada

Debe entenderse que la terminología usada en la presente memoria es para describir realizaciones particulares únicamente y no pretende ser limitante. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la descripción.

Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en la presente memoria puede usarse en la práctica para evaluar la presente descripción, se describen materiales y métodos ilustrativos en la presente memoria. Al describir y reivindicar la presente descripción, se usará la siguiente terminología.

Definiciones

Como se usa en esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “uno/una” y “el/la” incluyen los referentes plurales a menos que el contenido indique claramente de otro modo. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a “una célula” incluye una combinación de dos o más células y similares.

“**Aproximadamente**” significa dentro de un rango de error aceptable para el valor particular según lo determinado por un experto en la técnica, que dependerá en parte de cómo se mida o determine el valor, es decir, de las limitaciones del sistema de medición. A menos que se indique explícitamente de otro modo dentro de los Ejemplos o en cualquier otro sitio en la especificación en el contexto de un ensayo, resultado o realización particular, “aproximadamente” significa dentro de una desviación estándar por la práctica en la técnica, o un rango de hasta 5 %, lo que sea mayor.

“**Anticuerpos**” se refieren a moléculas de inmunoglobulina que tienen dos cadenas pesadas (HC) y dos cadenas ligeras (LC) interconectadas por enlaces disulfuro. Cada cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región constante de cadena pesada, dividiéndose la región constante de cadena pesada en las regiones CH1, bisagra, CH2 y CH3. Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (VL) y una región constante de cadena ligera (CL). La VH y la VL pueden subdividirse además en regiones de hipervariabilidad, llamadas regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones marco (FR). Cada VH y VL comprende tres CDR y cuatro segmentos de FR, dispuestos desde el extremo amino a carboxi terminal en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 y FR4. Los anticuerpos incluyen anticuerpos monoclonales que incluyen anticuerpos murinos, humanos, humanizados y quiméricos, anticuerpos biespecíficos o multiespecíficos. Las inmunoglobulinas se pueden asignar a cinco clases principales, IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, dependiendo de la secuencia de aminoácidos de la región constante de cadena pesada. La IgA y la IgG se subclasifican además como isotipos IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Las cadenas ligeras de anticuerpos de cualquier especie de vertebrado pueden asignarse a uno de dos tipos claramente distintos, especialmente kappa (κ) y lambda (λ), basadas en las secuencias de aminoácidos de sus dominios constantes.

“**Fragmento de unión al antígeno**” se refiere a una porción de una molécula de inmunoglobulina que conserva las propiedades de unión al antígeno del anticuerpo parenteral de longitud completa. Los fragmentos de unión al antígeno ilustrativos son las regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR, por sus siglas en inglés) 1, 2 y/o 3, las regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR, por sus siglas en inglés) 1, 2 y/o 3, la VH, la VL, la VH y la VL, Fab, F(ab')₂, Fd y fragmentos de Fv así como los anticuerpos de dominio (dAb, por sus siglas en inglés) que consisten en un dominio VH o un dominio VL. Los dominios VH y VL pueden unirse entre sí mediante un enlazador sintético para formar varios tipos de diseños de anticuerpos monocatenarios en los que los dominios VH/VL se emparejan intramolecularmente o intermolecularmente en los casos donde los dominios VH y VL se expresan mediante cadenas separadas, para formar un sitio de unión al antígeno monovalente, tal como el Fv monocatenario (scFv, por sus siglas en inglés) o diacuerpo; descritos, por ejemplo, en la publicación de patente internacional n.º WO1998/44001, la publicación de patente internacional n.º WO1988/01649; la publicación de patente internacional n.º WO1994/13804; la publicación de patente internacional n.º WO1992/01047.

“**Biosimilar**” (de un producto de referencia/fármaco biológico aprobado) se refiere a un producto biológico que es muy similar al producto de referencia, a pesar de las pequeñas diferencias en los componentes clínicamente inactivos, sin diferencias clínicamente significativas entre el biosimilar y el producto de referencia en términos de seguridad, pureza y potencia, basado en los datos derivados de (a) estudios analíticos que demuestran que el producto biológico es muy similar al producto de referencia a pesar de las pequeñas diferencias en los componentes clínicamente inactivos; (b) estudios en animales (incluyendo la evaluación de toxicidad); y/o (c) uno o varios estudios clínicos (incluyendo la

evaluación de la inmunogenicidad y la farmacocinética o farmacodinámica) que son suficientes para demostrar la seguridad, la pureza y la potencia en una o más condiciones de uso apropiadas para las que el producto de referencia está autorizado y destinado a usarse y para las que se solicita la licencia del biosimilar. El biosimilar puede ser un producto intercambiable que puede sustituirse por el producto de referencia en la farmacia sin la intervención del profesional sanitario que prescribe. Para cumplir con el estándar adicional de “intercambiabilidad”, se espera que el biosimilar produzca el mismo resultado clínico que el producto de referencia en cualquier paciente dado y, si el biosimilar se administra más de una vez a un individuo, el riesgo en términos de seguridad o disminución de la eficacia de la alternancia o cambio entre el uso del biosimilar y el producto de referencia no es mayor que el riesgo de usar el producto de referencia sin tal alternancia o cambio. El biosimilar utiliza los mismos mecanismos de acción para las condiciones de uso propuestas en la medida en que los mecanismos son conocidos para el producto de referencia. La condición o condiciones de uso prescritas, recomendadas o sugeridas en la etiqueta propuesta para el biosimilar se han aprobado anteriormente para el producto de referencia. La vía de administración, la forma de dosificación, y/o la resistencia del biosimilar son las mismas que las del producto de referencia y el biosimilar se fabrica, procesa, empaqueta o conserva en una instalación que cumple con los estándares diseñados para asegurar que el biosimilar siga siendo seguro, puro y potente. El biosimilar puede incluir modificaciones menores en la secuencia de aminoácidos en comparación con el producto de referencia, tales como truncamientos N-terminales o C-terminales que no se espera que cambien el rendimiento del biosimilar. El producto de referencia puede estar aprobado en al menos uno de los EE. UU., Europa o Japón.

“**CD38**” se refiere al grupo de proteínas de diferenciación 38, una glicoproteína expresada en las células inmunitarias, incluyendo las células plasmáticas, las células asesinas naturales y las subpoblaciones de células B y T.

“**Medio de cultivo celular**” y “**medio de cultivo**” se refieren a una solución que contiene componentes o nutrientes que nutren las células de mamíferos en crecimiento. Típicamente, los nutrientes incluyen aminoácidos esenciales y no esenciales, vitaminas, fuentes de energía, lípidos y oligoelementos requeridos por la célula para un crecimiento y/o supervivencia mínimos. Tal solución también puede contener otros nutrientes o componentes suplementarios que mejoran el crecimiento y/o la supervivencia por encima de la tasa mínima, incluyendo hormonas y/u otros factores de crecimiento, iones particulares (tales como sodio, cloruro, calcio, magnesio y fosfato), reguladores, vitaminas, nucleósidos o nucleótidos, oligoelementos (compuestos inorgánicos usualmente presentes en concentraciones finales muy bajas), compuestos inorgánicos presentes en concentraciones finales altas (p. ej., hierro), aminoácidos, lípidos y/o glucosa u otra fuente de energía.

“**Regiones determinantes de complementariedad (CDR)**” son regiones de anticuerpos que se unen a un antígeno. Hay tres CDR en la VH (HCDR1, HCDR2, HCDR3) y tres CDR en la VL (LCDR1, LCDR2, LCDR3). Las CDR pueden definirse usando varias delineaciones tales como Kabat (Wu y col. (1970) J Exp Med 132: 211-50) (Kabat y col., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5.^a Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991), Chothia (Chothia y col., J Mol Biol 196: 901-17, 1987), IMGT (Lefranc y col., Dev Comp Immunol 27: 55-77, 2003) y AbM (Martin y Thornton, J Mol Biol 263: 800-15, 1996). Se describe la correspondencia entre las diversas delineaciones y la numeración de regiones variables (véase, p. ej., Lefranc y col., Dev Comp Immunol 27: 55-77, 2003; Honegger y Pluckthun, J Mol Biol 309:657-70, 2001; International ImMunoGeneTics (IMGT) database; Web resources, <http://www.imgt.org>). Los programas disponibles tales como abYsis de UCL Business PLC pueden usarse para delinear las CDR. Los términos “CDR”, “HCDR1”, “HCDR2”, “HCDR3”, “LCDR1”, “LCDR2” y “LCDR3”, como se usan en la presente memoria, incluyen las CDR definidas por cualquiera de los métodos descritos anteriormente, Kabat, Chothia, IMGT o AbM, a menos que se indique explícitamente de otro modo en la especificación.

Los términos transitorios “**que comprende**”, “**consiste esencialmente en**” y “**que consiste en**” pretenden hacer referencia a sus significados generalmente aceptados en el vernáculo de patentes; es decir, (i) “que comprende”, que es sinónimo de “que incluye”, “que contiene” o “caracterizado por”, es inclusivo o abierto y no excluye elementos o etapas del método no repetidos adicionales; (ii) “que consiste en” excluye cualquier elemento, etapa, o ingrediente no especificado en la reivindicación; y (iii) “que consiste esencialmente en” limita el alcance de una reivindicación a los materiales o etapas especificados “y aquellos que no afectan materialmente a la(s) característica(s) básica(s) y novedosa(s)” de la descripción reivindicada. Las realizaciones descritas en términos de la frase “que comprende” (o sus equivalentes) también proporcionan como realizaciones aquellas descritas independientemente en términos de “que consiste en” y “que consiste esencialmente en”.

“**Cultivo**”, “**cultivado/a**” y “**cultivo celular**” se refieren a una población de células que está suspendida en un medio de cultivo bajo condiciones adecuadas para la supervivencia y/o el crecimiento de la población celular. El cultivo celular incluye el cultivo celular alimentado por lotes y el cultivo celular por perfusión.

“**Sustancia farmacológica**” o “**DS**” se refiere a cualquier sustancia o mezcla de sustancias que pretende usarse en la fabricación de un producto farmacológico (medicinal) y que, cuando se usa en la producción de un fármaco, se convierte en un ingrediente activo del producto farmacológico. Tales sustancias pretenden proporcionar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, la cura, la mitigación, el tratamiento o la prevención de enfermedades o afectar la estructura o función del cuerpo.

“Producto farmacológico” o **“DP”** se refiere a una forma de dosificación terminada, por ejemplo, una tableta, cápsula o solución que contiene un ingrediente farmacéutico activo (p. ej., una sustancia farmacológica), generalmente, pero no necesariamente, en asociación con ingredientes inactivos.

“Vector de expresión” se refiere a un vector que se puede utilizar en un sistema biológico o en un sistema biológico reconstituido para dirigir la traslación de un polipéptido codificado por una secuencia de polinucleótidos presente en el vector de expresión.

“G0F” se refiere a un glicano biantenarico con núcleo fucosilado asialo, agalacto.

“Contenido de oligosacáridos G0F” se refiere a un porcentaje de oligosacáridos G0F (% de G0F) en un oligosacárido de glicoproteína.

“G1F” se refiere a un glicano biantenarico con núcleo fucosilado asialo, monogalacto.

“Contenido de oligosacáridos G1F” se refiere a un porcentaje de oligosacáridos G1F (% de G1F) en un oligosacárido de glicoproteína.

“G2F” se refiere a un glicano biantenarico con núcleo fucosilado asialo, di-galacto.

“Contenido de oligosacáridos G2F” se refiere a un porcentaje de oligosacáridos G2F (% de G2F) en un oligosacárido de glicoproteína.

“Condiciones que cumplen las GMP” se refieren a la fabricación bajo las regulaciones de buenas prácticas de fabricación (CGMP, por sus siglas en inglés) aplicadas por la Food and Drug Administration (FDA). Las CGMP proporcionan sistemas que aseguran el diseño, monitoreo y control adecuados de las instalaciones y procesos de fabricación. El cumplimiento de las normas CGMP asegura la identidad, la resistencia, la calidad y la pureza de los productos farmacológicos requiriendo que los fabricantes de medicamentos controlen adecuadamente las operaciones de fabricación. Esto incluye establecer sistemas sólidos de gestión de la calidad, obtener materias primas de calidad adecuadas, establecer procedimientos operativos sólidos, detectar e investigar las desviaciones de calidad de los productos y mantener laboratorios de prueba confiables. Este sistema formal de controles en una empresa farmacéutica, si se pone en práctica adecuadamente, ayuda a prevenir casos de contaminación, confusiones, desviaciones, fallos y errores. Esto asegura que los productos farmacológicos cumplan sus estándares de calidad.

“Anticuerpo humanizado” se refiere a un anticuerpo en el que al menos una CDR se deriva de especies no humanas y al menos un marco se deriva de secuencias de inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado puede incluir sustituciones en los marcos, de modo que los marcos pueden no ser copias exactas de las secuencias génicas de la inmunoglobulina humana o de la línea germinal de la inmunoglobulina humana expresadas.

“Anticuerpo humano” se refiere a un anticuerpo que se optimiza para tener una respuesta inmunitaria mínima cuando se administra a un sujeto humano. Las regiones variables del anticuerpo humano se derivan de secuencias de inmunoglobulina humana. Si el anticuerpo humano contiene una región constante o una porción de la región constante, la región constante también se deriva de secuencias de inmunoglobulina humana. El anticuerpo humano comprende regiones variables de cadena pesada y ligera que se “derivan de” secuencias de origen humano si las regiones variables del anticuerpo humano se obtienen de un sistema que usa genes de inmunoglobulina de la línea germinal humana o de inmunoglobulina reordenados. Tales sistemas ilustrativos son genotecas de inmunoglobulina humana mostradas en fagos, y animales no humanos transgénicos tales como ratones o ratas que portan loci de inmunoglobulina humana. El “anticuerpo humano” típicamente contiene diferencias de aminoácidos en comparación con las inmunoglobulinas expresadas en humanos debido a las diferencias entre los sistemas usados para obtener los loci de anticuerpo humano y de inmunoglobulina humana, introducción de mutaciones somáticas o introducción intencional de sustituciones en los marcos o las CDR, o ambos. Típicamente, el “anticuerpo humano” es al menos aproximadamente 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntico en la secuencia de aminoácidos a una secuencia de aminoácidos codificada por los genes de inmunoglobulina de la línea germinal humana o de inmunoglobulina reordenados. En algunas realizaciones, el “anticuerpo humano” puede contener secuencias marco de consenso derivadas de los análisis de secuencias marco humanas, por ejemplo, como se describe en Knappik y col., J Mol Biol 296:57-86, 2000, o la HCDR3 sintética incorporada en las genotecas de inmunoglobulina humana mostradas en fagos, por ejemplo, como se describe en Shi y col., J Mol Biol 397:385-96, 2010 y en la publicación de patente internacional n.º WO2009/085462. Los anticuerpos en los que al menos una CDR se deriva de una especie no humana no se incluyen en la definición de “anticuerpo humano”.

“Aislado/a” se refiere a una población homogénea de moléculas (tales como polinucleótidos sintéticos o una proteína tal como un anticuerpo) que se han separado y/o purificado sustancialmente de otros componentes del sistema en el que se producen las moléculas, tal como una célula recombinante, así como una proteína que se ha sometido a al menos una etapa de purificación o aislamiento. “Anticuerpo aislado” se refiere a un anticuerpo que está sustancialmente libre de otro material celular y/o químicos y abarca anticuerpos que se aíslan con una mayor pureza,

tal como a 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de pureza.

5 **“Etiqueta”** y **“etiquetado”** se usan indistintamente en la presente memoria y se refieren a todas las etiquetas y presentaciones de información escrita, impresa o gráfica sobre, en o que acompaña a un recipiente o paquete que comprende un fármaco, tal como daratumumab, o que de otro modo está disponible electrónicamente o en Internet. **“Etiqueta”** y **“etiquetado”** incluyen el prospecto y la información de prescripción.

10 **“Anticuerpo monoclonal”** se refiere a un anticuerpo obtenido de una población sustancialmente homogénea de moléculas de anticuerpos, es decir, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos excepto por posibles alteraciones bien conocidas tales como la eliminación de la lisina C-terminal de la cadena pesada del anticuerpo o modificaciones postraslacionales tales como la isomerización o desamidación de aminoácidos, la oxidación de metionina o la desamidación de asparagina o glutamina. Los anticuerpos monoclonales típicamente se unen a un epítipo antigénico. Los anticuerpos monoclonales pueden tener una glicosilación heterogénea dentro de la población de anticuerpos. El anticuerpo monoclonal puede ser monoespecífico o multiespecífico tal como biespecífico, monovalente, bivalente o multivalente.

15 **“Polinucleótido”** se refiere a una molécula sintética que comprende una cadena de nucleótidos unidos covalentemente por una cadena principal de azúcar y fosfato u otra química covalente equivalente. El ADNc es un ejemplo típico de un polinucleótido.

20 **“ppb”** o **“partes por mil millones”** se refiere a una cantidad de metal en una solución o sólido. Cuando se mide en solución, las ppb equivalen a una concentración de µg/l del metal en la solución. Cuando se mide en sólidos, las ppb equivalen a una concentración de µg/kg del metal en la solución.

25 **“Recombinante”** se refiere a los polinucleótidos, anticuerpos y otras proteínas que se preparan, expresan, crean o aíslan mediante medios recombinantes cuando se unen segmentos de diferentes fuentes para producir ADN, anticuerpos o proteínas recombinantes. El **“anticuerpo recombinante”** incluye todos los anticuerpos que se preparan, expresan, crean o aíslan mediante medios recombinantes, tales como los anticuerpos aislados de un animal (p. ej., un ratón) que es transgénico o transcromosómico para los genes de la inmunoglobulina humana o un hibridoma preparado a partir de los mismos (descritos más adelante), los anticuerpos aislados de una genoteca de anticuerpos recombinantes y combinatorios, y los anticuerpos se preparan, expresan, crean o aíslan mediante cualquier otro medio que implica el empalme de secuencias génicas de inmunoglobulina humana a otras secuencias de ADN, o anticuerpos que se generan *in vitro* usando el intercambio de brazos Fab tal como los anticuerpos biespecíficos.

30 **“Producto de referencia”** se refiere a un producto biológico aprobado con el que se compara un producto biosimilar. Un producto de referencia se aprueba basado, entre otras cosas, en todos los datos de seguridad y eficacia y se aprueba en al menos uno de los EE. UU., Europa o Japón.

35 **“Refractaria”** se refiere a una enfermedad que no responde a un tratamiento. Una enfermedad refractaria puede ser resistente a un tratamiento antes o al inicio del tratamiento, o una enfermedad refractaria puede volverse resistente durante un tratamiento.

40 **“Recidivante”** se refiere a la reaparición de una enfermedad o de los signos y síntomas de una enfermedad después de un período de mejoría después un tratamiento previo con un agente terapéutico.

45 **“Unión específica”** o **“se une específicamente”** o **“se une”** se refiere a un anticuerpo que se une a un antígeno o un epítipo dentro del antígeno con mayor afinidad que por otros antígenos. Típicamente, el anticuerpo se une al antígeno o al epítipo dentro del antígeno con una constante de disociación de equilibrio (K_D) de aproximadamente 1×10^{-8} M o menos, por ejemplo, aproximadamente 1×10^{-9} M o menos, aproximadamente 1×10^{-10} M o menos, aproximadamente 1×10^{-11} M o menos, o aproximadamente 1×10^{-12} M o menos, típicamente con la K_D que es al menos cien veces menor que su K_D para unirse a un antígeno no específico (p. ej., BSA, caseína). La constante de disociación se puede medir usando procedimientos estándar. Sin embargo, los anticuerpos que se unen específicamente al antígeno o al epítipo dentro del antígeno pueden tener reactividad cruzada con otros antígenos relacionados, por ejemplo, con el mismo antígeno de otras especies (homólogos), tales como seres humanos o monos, por ejemplo *Macaca fascicularis* (cynomolgus, cyno), *Pan troglodytes* (chimpancé) o *Callithrix jacchus* (tití común, tití).

50 **“Sujeto”** incluye cualquier animal humano o no humano. **“Animal no humano”** incluye todos los vertebrados, p. ej., mamíferos y no mamíferos, tales como primates no humanos, ovejas, perros, gatos, caballos, vacas, pollos, anfibios, reptiles, etc. Los términos **“sujeto”** y **“paciente”** se pueden usar indistintamente en la presente memoria.

55 **“Cantidad terapéuticamente eficaz”** se refiere una cantidad eficaz, en dosificaciones y durante períodos de tiempo necesarios, para lograr un resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad de un agente terapéutico o una combinación de agentes terapéuticos para provocar una respuesta deseada en el

individuo. Indicadores ilustrativos de un agente terapéutico o una combinación de agentes terapéuticos que incluyen, por ejemplo, un mejor bienestar del paciente.

“Tratar” o “tratamiento” se refiere tanto al tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas o preventivas, en donde el objetivo es prevenir o retrasar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como las complicaciones debidas al cáncer. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen el alivio de los síntomas, la disminución del grado de la enfermedad, el estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad, el retraso o la ralentización de la progresión de la enfermedad, la mejora o paliación del estado de la enfermedad y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. Las personas que necesitan tratamiento incluyen las que ya tienen la afección o el trastorno, así como las personas propensas a tener la afección o el trastorno o aquellas en las que se debe prevenir la afección o el trastorno.

“Vector” se refiere a un polinucleótido capaz de duplicarse dentro de un sistema biológico o que puede moverse entre tales sistemas. Los polinucleótidos vectores contienen típicamente elementos, tales como orígenes de replicación, señales de poliadenilación o marcadores de selección, que funcionan para facilitar la duplicación o el mantenimiento de estos polinucleótidos en un sistema biológico. Los ejemplos de tales sistemas biológicos pueden incluir una célula, un virus, un animal, una planta y sistemas biológicos reconstituidos que utilizan componentes biológicos capaces de duplicar un vector. El polinucleótido que comprende un vector puede ser moléculas de ADN o ARN o un híbrido de estas.

Métodos de la descripción

La descripción proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica una región variable de la cadena pesada (VH) de la id. de sec. n.º 7 y una región variable de la cadena ligera (VL) de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 partes por mil millones (ppb) o menos de manganeso (Mn); y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %.

En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

En algunas realizaciones, un contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 68 % y 74 %.

En algunas realizaciones, preparar el medio de cultivo comprende medir la concentración de Mn en uno o más lotes de componentes de materia prima usados para preparar el medio de cultivo y seleccionar aquellos uno o más lotes de componentes de materia prima que en combinación contienen aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.

En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, y el medio de cultivo se prepara para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn.

En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, y el medio de cultivo se prepara o se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.

En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, y el medio de cultivo se prepara o se regula para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 expresado de los polinucleótidos que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo es un medio basal o un medio de alimentación.

En algunas realizaciones, el cultivo comprende un cultivo alimentado por lotes o un cultivo por perfusión.

En algunas realizaciones, la célula huésped es una célula eucariótica.

En algunas realizaciones, la célula eucariótica es una célula CHO, una célula PER.C6, una célula NS0, una célula Sp2/0 o una célula BHK.

En algunas realizaciones, la célula CHO es una célula CHO-K1, una célula CHO-DG44, una célula CHO-S o una célula CHO-DXB11.

En algunas realizaciones, la célula CHO es deficiente en glutamina sintetasa (GS).

En algunas realizaciones, el método se realiza bajo condiciones que cumplen las GMP.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende un isotipo de IgG1.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende una cadena pesada (HC) de la id. de sec. n.º 9 y una cadena ligera (LC) de la id. de sec. n.º 10.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es un biosimilar.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es un biosimilar o DARZALEX® (daratumumab).

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 y que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 66 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 66 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

5 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

10 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 66 % y aproximadamente 74 %.

15 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

20 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

25 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

30 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

35 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 66 % y aproximadamente 74 %.

40 La descripción proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

45 preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y

50 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 y que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

55 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

60 preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y

65 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec.

n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

- 5 La descripción proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y

- 10 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 y que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

- 15 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

- 20 preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y

- 25 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 y que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

- 30 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

- 35 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn; y

- 40 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

- 45 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

- 50 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn; y

- 55 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

- 60 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn; y

- 65 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el

anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

5 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

10 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn; y
 15 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

20 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

25 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y
 30 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %.

35 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

40 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y
 45 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 66 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

50 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y
 55 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %.

60 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

65 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y
 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec.

n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 66 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 66 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 66 % y aproximadamente 74 %.

La descripción proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica una cadena pesada (HC) de la id. de sec. n.º 9 y una cadena ligera (LC) de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

La descripción proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 y que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 y que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 66 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 66 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 66 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 66 % y aproximadamente 74 %.

La descripción proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica una región variable de la cadena pesada (VH) de la id. de sec. n.º 7 y una región variable de la cadena ligera (VL) de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 partes por mil millones (ppb) o menos de manganeso (Mn); y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula de ovario de hámster chino (CHO) que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

La descripción proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn; y

5

10

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

15

20

25

30

35

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

40

45

50

55

60

65

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 66 % y aproximadamente 74 %.

La descripción proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 y que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

La descripción proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 y que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y

- 5 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 y que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.
- 10 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:
- 15 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn; y
- 20 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.
- 25 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:
- 30 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn; y
- 35 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.
- 40 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:
- 45 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn; y
- 50 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.
- 55 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:
- 60 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn; y
- 65 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.
- La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

5 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %.

10 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

15 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

20 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 66 % y aproximadamente 74 %.

25 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

30 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

35 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %.

40 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

45 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 66 % y aproximadamente 74 %.

50 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

55 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

60 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

65 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre

aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 66 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 % en donde el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 66 % y aproximadamente 74 %.

La descripción proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica una cadena pesada (HC) de la id. de sec. n.º 9 y una cadena ligera (LC) de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

La descripción proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

5 preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y

10 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

15 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y

20 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

25 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

30 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn; y

35 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

40 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

45 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn; y

50 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 y que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

55 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn; y

60 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

65 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente

15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 y que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 66 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 66 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

5 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

10 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

15 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

20 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 66 % y aproximadamente 74 %.

25 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

30 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

35 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

40 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

45 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn; y

50 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 66 % y aproximadamente 74 %.

55 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

60 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

65

- En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %.
- 5 En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.
- En algunas realizaciones, un contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.
- 10 En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 68 % y 74 %.
- En algunas realizaciones, la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn.
- 15 En algunas realizaciones, la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.
- En algunas realizaciones, la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.
- 20 En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, y el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn.
- 25 En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, y el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.
- 30 En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, y el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.
- 35 En algunas realizaciones, el medio de cultivo es un medio basal o un medio de alimentación.
- En algunas realizaciones, el cultivo comprende un cultivo alimentado por lotes o un cultivo por perfusión.
- 40 En algunas realizaciones, la célula huésped es una célula eucariótica.
- En algunas realizaciones, la célula eucariótica es una célula CHO, una célula PER.C6, una célula NS0, una célula Sp2/0 o una célula BHK.
- 45 En algunas realizaciones, la célula CHO es una célula CHO-K1, una célula CHO-DG44, una célula CHO-S o una célula CHO-DXB11.
- En algunas realizaciones, la célula CHO es deficiente en GS.
- 50 En algunas realizaciones, el método se realiza bajo condiciones que cumplen las GMP.
- En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8.
- 55 En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende un isotipo de IgG1.
- En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10.
- En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es un biosimilar.
- 60 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:
- 65 cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

- 5 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.
- 10 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:
- 15 cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y
- 20 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado de la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.
- 25 La descripción proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:
- 30 cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y
- 35 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.
- 40 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:
- 45 cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y
- 50 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.
- 55 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:
- 60 cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y
- 65 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este

modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

5 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

10 cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

15 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

20 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

25 cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

30 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

35 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

40 cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

45 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

50 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

55 cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

60 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %.

65

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

5 cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

10 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %.

20 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

25 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %.

30 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

40 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %.

50 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

55 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

60 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %.

La descripción proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y 74 %.

La descripción proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F

entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

5 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

10 cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

15 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

20 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

25 cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

30 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

35 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

40 cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

45 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %.

50 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

55 cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

60 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %.

65

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

- 5 cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

- 10 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %.

- 15 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

- 20 cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

- 25 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %.

- 30 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

- 35 cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

- 40 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

- 45 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

- 50 cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

- 55 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %.

- 60 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

65

cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

cultivar una célula huésped que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %.

La descripción proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado de la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

La descripción proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de

cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

5 cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

10 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

20 cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

25 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

35 cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

40 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

50 cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

55 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

65

cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

- controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %.
- 5
- 10 La descripción proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:
- 15 cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y
- controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.
- 20
- 25 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:
- 30 cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y
- controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y 74 %.
- 35
- 40 La descripción proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:
- 45 cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y
- controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.
- 50
- 55 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:
- 60 cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y
- controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de
- 65

sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

- 5 cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

10 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %.

- 15 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

- 20 cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

25 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

- 35 cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

40 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %.

45 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

- 50 cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

55 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

65

cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

cultivar una célula CHO que expresa el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende: cultivar una célula huésped que comprende un polinucleótido que codifica el anticuerpo anti-CD38 en un medio de cultivo medido para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende: cultivar una célula

huésped que comprende un polinucleótido que codifica el anticuerpo anti-CD38 en un medio de cultivo controlado para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

5 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende: cultivar una célula huésped que comprende un polinucleótido que codifica el anticuerpo anti-CD38 en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, y controlar el contenido de oligosacáridos G1F monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo, produciendo de este modo el anticuerpo.

10 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, que comprende cultivar una célula huésped transfectada con un polinucleótido que codifica el anticuerpo anti-CD38 en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo.

15 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo anti-CD38 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, que comprende: preparar un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y cultivar una célula huésped que comprende un polinucleótido que codifica el anticuerpo anti-CD38 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %.

20 La descripción también proporciona un método para producir un anticuerpo que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, que comprende: preparar un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn; y cultivar una célula huésped transfectada con un polinucleótido que codifica el anticuerpo en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo.

25 La descripción proporciona un método para controlar el contenido de oligosacáridos G1F de un anticuerpo anti-CD38 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 % en un proceso para biosintetizar el anticuerpo en un medio de cultivo, en donde el método comprende: monitorear un nivel de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo; y regular el nivel de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.

30 En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 26 %.

35 En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %.

40 En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 16 % y aproximadamente 26 %.

45 En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 17 % y aproximadamente 26 %.

50 En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 18 % y aproximadamente 26 %.

55 En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 19 % y aproximadamente 26 %.

60 En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 26 %.

65 En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

En algunas realizaciones, el contenido de G0F del anticuerpo está entre aproximadamente 68 % y 74 %.

En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 65 % y 74 %.

En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 66 % y 74 %.

En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 67 % y aproximadamente 74 %.

- 5 En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %.

- 10 En algunas realizaciones, preparar el medio de cultivo comprende medir la concentración de Mn en uno o más lotes de componentes de materia prima usados para preparar el medio de cultivo y seleccionar aquellos uno o más lotes de componentes de materia prima que en combinación contienen aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn para preparar el medio de cultivo.

- 15 En algunas realizaciones, preparar el medio de cultivo comprende medir la concentración de Mn en uno o más lotes de componentes de materia prima usados para preparar el medio de cultivo y seleccionar aquellos uno o más lotes de componentes de materia prima que en combinación contienen aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn para preparar el medio de cultivo.

- 20 En algunas realizaciones, preparar el medio de cultivo comprende medir la concentración de Mn en uno o más lotes de componentes de materia prima usados para preparar el medio de cultivo y seleccionar aquellos uno o más lotes de componentes de materia prima que en combinación contienen aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn para preparar el medio de cultivo.

- 25 En algunas realizaciones, preparar el medio de cultivo comprende medir la concentración de Mn en uno o más lotes de componentes de materia prima usados para preparar el medio de cultivo y seleccionar aquellos uno o más lotes de componentes de materia prima que en combinación contienen entre aproximadamente 4,0 ppb a aproximadamente 8,5 ppb de Mn para preparar el medio de cultivo.

- 30 En algunas realizaciones, preparar el medio de cultivo comprende medir la concentración de Mn en uno o más lotes de componentes de materia prima usados para preparar el medio de cultivo y seleccionar aquellos uno o más lotes de componentes de materia prima que en combinación contienen entre aproximadamente 4,0 ppb a aproximadamente 6,5 ppb de Mn para preparar el medio de cultivo.

- 35 En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender aproximadamente 8,0 ppb, aproximadamente 7,5 ppb o menos, aproximadamente 7,0 ppb o menos, aproximadamente 6,5 ppb o menos, aproximadamente 6,0 ppb o menos, aproximadamente 5,5 ppb o menos o aproximadamente 5,5 ppb o menos de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn.

- 40 En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender aproximadamente 7,5 ppb o menos de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender aproximadamente 7,0 ppb o menos de Mn.

- 45 En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender aproximadamente 6,0 ppb o menos de Mn.

- 50 En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender aproximadamente 5,5 ppb o menos de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender aproximadamente 5,0 ppb o menos de Mn.

- 55 En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender entre aproximadamente 2 ppb y aproximadamente 8,0 ppb de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender entre aproximadamente 2 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn.

- 60 En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender entre aproximadamente 2 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 8,0 ppb de Mn.

- 65 En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 7,5 ppb de Mn.

ES 2 994 759 T3

- En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 7,0 ppb de Mn.
- 5 En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.
- 10 En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn.
- 15 En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 8,5 ppb, 8,0 ppb, aproximadamente 7,5 ppb o menos, aproximadamente 7,0 ppb o menos, aproximadamente 6,5 ppb o menos, aproximadamente 6,0 ppb o menos, aproximadamente 5,5 ppb o menos o aproximadamente 5,0 ppb o menos de Mn.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn.
- 20 En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 7,5 ppb o menos de Mn.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 7,0 ppb o menos de Mn.
- 25 En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 6,0 ppb o menos de Mn.
- 30 En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 5,5 ppb o menos de Mn.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 5,0 ppb o menos de Mn.
- 35 En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende entre aproximadamente 2 ppb y aproximadamente 8,0 ppb de Mn. En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende entre aproximadamente 2 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 8,0 ppb de Mn.
- 40 En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 7,5 ppb de Mn.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 7,0 ppb de Mn.
- 45 En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.
- 50 En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn.
- 55 En algunas realizaciones, el medio de cultivo se controla para comprender aproximadamente 8,0 ppb, aproximadamente 7,5 ppb o menos, aproximadamente 7,0 ppb o menos, aproximadamente 6,5 ppb o menos, aproximadamente 6,0 ppb o menos, aproximadamente 5,5 ppb o menos o aproximadamente 5,0 ppb o menos de Mn.
- 60 En algunas realizaciones, el medio de cultivo se controla para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo se controla para comprender aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo se controla para comprender aproximadamente 7,5 ppb o menos de Mn.
- 65 En algunas realizaciones, el medio de cultivo se controla para comprender aproximadamente 7,0 ppb o menos de Mn.

- En algunas realizaciones, el medio de cultivo se controla para comprender aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo se controla para comprender aproximadamente 6,0 ppb o menos de Mn.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo se controla para comprender aproximadamente 5,5 ppb o menos de Mn.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo se controla para comprender aproximadamente 5,0 ppb o menos de Mn.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo se controla para comprender entre aproximadamente 2 ppb y aproximadamente 8,0 ppb de Mn.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo se controla para comprender entre aproximadamente 2 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo se controla para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 8,0 ppb de Mn.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo se controla para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 7,5 ppb de Mn.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo se controla para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 7,0 ppb de Mn.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo se controla para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo se controla para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo se controla para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn.
- En algunas realizaciones, el cultivo es un cultivo alimentado por lotes. En algunas realizaciones, el cultivo es un cultivo por perfusión.
- En algunas realizaciones, el medio de cultivo es un medio basal o un medio de alimentación. En algunas realizaciones, el medio de cultivo es un medio basal. En algunas realizaciones, el medio de cultivo es un medio de alimentación.
- En algunas realizaciones, el método se realiza bajo condiciones que cumplen las GMP.
- Uno cualquiera o más medios de cultivo o combinaciones de los mismos pueden usarse en los métodos de la descripción. Los medios son generalmente conocidos e incluyen el MEME (medio esencial mínimo) de Eagle, los medios F12, F-12 K de Ham, los medios de Dulbecco, los medios Eagle modificado de Dulbecco, 1:1 de DMEM/F12 de Ham, los medios T8, A2 de Trowell, los medios Waymouth, los medios Williams E, los medios RPMI 1640, MCDB 104/110, los medios Ventrex HL-1, los medios de albúmina-globulina, el medio RPMI 1640, el medio RPMI-1641, el medio de Dulbecco modificado de Iscove, el medio 5 A de McCoy, el medio L-15 de Leibovitz y los medios sin suero tales como la serie 300 de EX-CELL™, los medios de protamina-zinc-insulina (patente n.º US-4.072.565), los medios de biotina-folato, los medios de transferrina-ácido graso (patente n.º US-4.560.655), los medios de transferrina-EGF (patente n.º US-4.615.977; la patente n.º US-4.786.599), y otras permutaciones de medios (patente n.º US-6.048.728; patente n.º US-7.294.484; patente n.º US-5.122.469; patente n.º US-5.976.833; patente n.º US-6.180.401; patente n.º US-5.856.179; patente n.º US-5.705.364; patente n.º US-7.666.416; patente n.º US-6.528.286; patente n.º US-6.924.124; patente n.º US-7.429.491) así como otros medios químicamente definidos. Las composiciones de medios suelen estar disponibles a través del vendedor.
- “Medios químicamente definidos”** se refiere a los medios de cultivo sintéticos en los que se conoce la identidad y la concentración de todos los componentes. Los medios químicamente definidos no contienen extractos bacterianos, de levadura, animales o vegetales, suero o plasma animal, aunque pueden incluir o no componentes individuales derivados de plantas o animales (p. ej., proteínas, polipéptidos, etc.). Los medios químicamente definidos pueden contener sales inorgánicas tales como fosfatos, sulfatos y similares necesarias para apoyar el crecimiento. La fuente de carbono se define y es usualmente un azúcar tal como glucosa, lactosa, galactosa y similares, u otros compuestos tales como glicerol, lactato, acetato y similares. Si bien ciertos medios químicamente definidos también usan sales de fosfato como un regulador, se pueden emplear otros reguladores tales como citrato, trietanolamina y similares. Los ejemplos de medios químicamente definidos disponibles comercialmente incluyen el medio CD Hybridoma de ThermoFisher y el medio CD Hybridoma AGT™, varios medios de Eagle modificado de Dulbecco (DME) (Sigma-Aldrich Co; SAFC Biosciences, Inc.), la mezcla de nutrientes de Ham (Sigma-Aldrich Co; SAFC Biosciences, Inc.), las

combinaciones de los mismos, y similares. Los métodos para preparar medios químicamente definidos son conocidos en la técnica, por ejemplo, en la patente n.º US-6.171.825 y la patente n.º US-6.936.441, la publicación de patente internacional n.º WO2007/077217 y la publicación de patente internacional n.º US-2008/0009040 y la publicación de patente internacional n.º US-2007/0212770. Los medios de cultivo ilustrativos descritos en la presente memoria pueden usarse como un medio basal o un medio de alimentación. La alimentación con medios químicamente definidos diseñados para proporcionar nutrientes de cultivo celular para los procesos de alimentación por lotes para el cultivo de células CHO incluyen los disponibles de IrvneScientific, tal como la alimentación CHO BalanCD® con medios líquidos o en polvo.

Los componentes ilustrativos de un medio de cultivo incluyen aminoácidos esenciales y no esenciales, vitaminas, fuentes de energía, lípidos y oligoelementos.

Los métodos de la descripción se pueden usar con cualquier método de cultivo celular que sea respetuoso para el proceso deseado (p. ej., la producción de un anticuerpo recombinante). Las células pueden cultivarse en cultivos por lotes o alimentados por lotes, donde el cultivo se termina después de una expresión suficiente del anticuerpo, después de lo cual se recolecta el anticuerpo expresado. Alternativamente, las células se pueden cultivar en realimentación por lotes, donde el cultivo no se termina, y nuevos nutrientes y otros componentes se añaden periódica o continuamente al cultivo, durante el cual el anticuerpo expresado se recolecta periódica o continuamente. Se pueden usar otros métodos adecuados (p. ej., cultivos con tubo de centrifugado) y que se conocen en la técnica.

En algunas realizaciones, el cultivo es un cultivo alimentado por lotes. En algunas realizaciones, el cultivo es un cultivo realimentado por lotes. **“Cultivo alimentado por lotes”** se refiere a un método para cultivar células en el que se proporcionan componentes adicionales al cultivo en un momento o momentos posteriores al inicio del proceso de cultivo. Tales componentes proporcionados típicamente comprenden componentes nutricionales para las células que se han agotado durante el proceso de cultivo. Un cultivo alimentado por lotes se detiene típicamente en algún punto y las células y/o los componentes en el medio se cosechan y, opcionalmente, se purifican. En algunas realizaciones, el cultivo alimentado por lotes comprende un medio base complementado con medios de alimentación. Las células se pueden cultivar en cualquier volumen conveniente. Por ejemplo, las células pueden cultivarse en recipientes de reacción a pequeña escala que varían en volumen desde unos pocos mililitros hasta varios litros. Alternativamente, las células pueden cultivarse en biorreactores comerciales a gran escala que varían en volumen de aproximadamente al menos 1 litro a 10, 50, 100, 250, 500, 1000, 2500, 5000, 8000, 10.000, 12.000, 15000, 20000 o 25000 litros o más, o cualquier volumen intermedio.

El medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de manganeso se puede preparar analizando la concentración de manganeso en varios lotes de cada componente de materia prima del medio de cultivo y seleccionando aquellos lotes de componentes de materia prima para elaborar los medios de cultivo en los que la concentración de manganeso es aproximadamente 8,5 ppb o menos o, cuando se combinan entre sí, a una concentración total de manganeso en los componentes seleccionados es aproximadamente 8,5 ppb o menos. El medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,0 ppb o menos de manganeso se puede preparar analizando la concentración de manganeso en varios lotes de cada componente de materia prima del medio de cultivo y seleccionando aquellos lotes de componentes de materia prima para elaborar los medios de cultivo en los que la concentración de manganeso es aproximadamente 8,0 ppb o menos o, cuando se combinan entre sí, la concentración total de manganeso en los componentes seleccionados es aproximadamente 8,0 ppb o menos. El medio de cultivo que comprende aproximadamente 6,5 ppb o menos de manganeso se puede preparar analizando la concentración de manganeso en varios lotes de cada componente de materia prima del medio de cultivo y seleccionando aquellos lotes de componentes de materia prima para elaborar los medios de cultivo en los que la concentración de manganeso es aproximadamente 6,5 ppb o menos o, cuando se combinan entre sí, la concentración total de manganeso en los componentes seleccionados es aproximadamente 6,5 ppb o menos. La concentración de manganeso se puede medir en los componentes o medios de materias primas usando los métodos descritos en la presente memoria.

En algunas realizaciones, la célula huésped es una célula eucariótica. Las células eucarióticas ilustrativas pueden ser de origen mamífero, insecto, aviar o de otro animal. Las células eucarióticas de mamíferos incluyen líneas celulares inmortalizadas tales como hibridomas o líneas celulares de mieloma tales como SP2/0 (Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC, por sus siglas en inglés), Manassas, VA, CRL-1581), NS0 (Colección Europea de Cultivos Celulares (ECACC, por sus siglas en inglés), Salisbury, Wiltshire, Reino Unido, ECACC n.º 85110503), FO (ATCC CRL-1646) y Ag653 (ATCC CRL-1580) líneas celulares murinas. Una línea celular de mieloma humano ilustrativa es U266 (ATCC CRL-TIB-196). Otras líneas celulares útiles incluyen las derivadas de células de ovario de hámster chino (CHO) tales como HD-BIOP3 GS Null CHO K1 (Horizon Discovery Limited, Cambridge, Reino Unido), CHO-K1SV (Lonza Biologics, Walkersville, MD), CHO-K1 (ATCC CRL-61), DG44, CHO-S o CHO-DXB11.

En algunas realizaciones, la célula huésped es una célula CHO, una célula PER.C6, una célula NS0, una célula Sp2/0 o una célula BHK.

En algunas realizaciones, la célula CHO es una célula CHO-K1, una célula CHO-DG44, una célula CHO-S o una célula CHO-DXB11.

En algunas realizaciones, la célula CHO es deficiente en glutamina sintetasa (GS). Se conocen métodos para uso del GS como un marcador seleccionable para células de mamíferos.

En algunas realizaciones, el método de la descripción se realiza bajo condiciones que cumplen las GMP.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (HCDR1), una HCDR2, una HCDR3, una región determinante de complementariedad de cadena ligera 1 (LCDR1), una LCDR2 y una LCDR3 de las id. de sec. 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se expresa de un polinucleótido que codifica la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las id. de sec. 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende una región variable de cadena pesada (VH) de la id. de sec. n.º 7 y una región variable de cadena ligera (VL) de la id. de sec. n.º 8.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se expresa de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG1. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG2. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es un isotipo IgG4.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende una cadena pesada (HC) de la id. de sec. n.º 9 y una cadena ligera (LC) de la id. de sec. n.º 10.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se expresa de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es DARZALEX® (daratumumab).

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es un biosimilar de DARZALEX® (daratumumab).

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es MOR-202 (MOR-03087) que comprende la VH y la VL de las id. de sec. 11 y 12, respectivamente, como se describe en la patente n.º US-8.088.896. La VH y la VL de MOR-202 se pueden expresar como IgG1/k.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es isatuximab que comprende la VH y la VL de las id. de sec. 13 y 14, respectivamente, como se describe en la patente n.º US-8.153.765. La VH y la VL de isatuximab se pueden expresar como IgG1/k.

Id. de sec. n.º 1
SFAMS

Id. de sec. n.º 2
AISGSGGGTTYADSVKG

Id. de sec. n.º 3
DKILWFGEPVFDY

Id. de sec. n.º 4
RASQSVSSYLA

Id. de sec. n.º 5
DASNRAT

Id. de sec. n.º 6
QQRSNWPPTF

Id. de sec. n.º 7

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCA VSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSA
ISGSGGGTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDK

ILWFGEPVFDYWGQGTLVTVSS

Id. de sec. n.º 8

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD
 ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQ
 5 GTKVEIK

Id. de sec. n.º 9

EVQLLESQGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGGTTYADS
 10 VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDILWFGPEVFDYWGQGLTVTVSSASTK
 GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
 TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
 15 ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL
 20 SPGK

Id. de sec. n.º 10

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSG
 25 SGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
 VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACE
 VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Id. de sec. n.º 11

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGISGDPSTNTYYADS
 35 VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGFAYWGQGLTVTVSS

Id. de sec. n.º 12

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYYVYWYQQKPGQAPVLVIYGDSKRPSGIPERFSGSNS
 40 GNTATLTISGTQAEDEADYYCQTYTGASLVFGGGTKLTVLGQ

Id. de sec. n.º 13

QVQLVQSGAEVAKPGTSVKLSCKASGYTFTDYWMQWVKRPGQGLEWIGT
 45 IYPGDGDTGYAQKFQGKATLTADKSSKTVYMHLSLASEDSAVYYCARGD
 YYGSNSLDYWGQGTSTVTVSS

Id. de sec. n.º 14

DIVMTQSHLSMSTSLGDPVSITCKASQDVSTVVAWYQQKPGQSPRRLIYS
 ASYRYIGVPDRFTGSGAGTDFTFTISSVQAEDLAVYYCQQHYSPPYTFGG
 55 GTKLEIK

Métodos para medir la composición de oligosacáridos de anticuerpos

La composición de oligosacáridos de anticuerpos se puede determinar con un método de HPLC usando un sistema
 60 de HPLC serie 1100/1200 de Agilent con el software Chemstation/Chemstore. Para cuantificar las cantidades relativas
 de glicanos, los oligosacáridos unidos a N se escinden primero del artículo de prueba reducido y desnaturalizado con
 N-glicanasa (PNGasa F). Los glicanos liberados se etiquetan usando ácido antranílico, se purifican por filtración
 usando filtros de nailon de 0,45 µm y se analizan mediante HPLC con detección de fluorescencia. El cromatograma
 65 de HPLC sirve como un mapa que puede usarse para identificar y cuantificar las cantidades relativas de oligosacáridos
 unidos a N presentes en la muestra. Los glicanos se identifican por coelución con estándares de oligosacáridos y por
 tiempo de retención.

La cantidad de cada glicano se cuantifica mediante la integración del área máxima y se expresa como un porcentaje del área máxima total del glicano (% de área máxima). Se pueden informar los resultados para G0F, G1F, G2F, los neutros totales y los glicanos cargados totales. También se pueden analizar otros glicanos neutros y son la suma de todos los picos integrados que eluyen en el sistema entre 17 y 35 minutos, excluyendo los picos correspondientes a G0F, G1F y G2F. Los glicanos neutros totales son la suma de G0F, G1F, G2F y los otros neutros. Los glicanos cargados totales son la suma de todos los picos de glicanos monosialilados que eluyen en el sistema entre 42 y 55 minutos y todos los picos de glicanos disialilados que eluyen entre 78 y 90 minutos.

Una mezcla de estándares de oligosacáridos (G0F, G2F, G2F + ácido N-acetilneuramínico (NANA) y G2F + 2NANA) se analiza en paralelo como un control positivo para la reacción de etiquetado, como estándares para la identificación de picos y como una medida de idoneidad del sistema. Oligosacáridos reconstituidos de Prozyme, G0F (Cat. n.º GKC-004301), G2F (Cat. n.º GKC-024301), SA1F (Cat. n.º GKC-124301) y SA2F (Cat. n.º GKC-224301), o equivalente, se usan como estándares de referencia. También se ejecuta un método de control negativo en blanco y un estándar G0F preetiquetado para fines de idoneidad del sistema.

Métodos para medir la concentración de manganeso en medios y polvos secos

La concentración de manganeso en los materiales y la solución pueden medirse usando métodos conocidos y los descritos en la presente memoria. La espectrometría de masa con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS) se puede usar para cuantificar las concentraciones de metales traza en partes por mil millones (ppb, µg/litro) en la muestra de prueba. Un procedimiento de digestión ácida puede usarse para digerir fuentes ricas en carbono y convertirlas en dióxido de carbono y agua antes de que la muestra se inyecte en un instrumento de ICP-MS tal como la ICP-MS NexION® 350X (PerkinElmer). Las digestiones químicas húmedas pueden utilizar diferentes ácidos y agentes oxidantes, tal como el ácido nítrico (HNO₃), el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y el ácido clorhídrico (HCl).

Métodos para producir anticuerpos

Se conocen métodos para producir anticuerpos a grandes escalas. Los anticuerpos pueden producirse, por ejemplo, en células CHO cultivadas usando métodos conocidos. El anticuerpo puede aislarse y/o purificarse del medio de cultivo eliminando los sólidos mediante centrifugación o filtración como una primera etapa en el proceso de purificación. El anticuerpo puede purificarse además mediante métodos estándar que incluyen cromatografía (p. ej., cromatografía de intercambio de iones, afinidad, exclusión por tamaño y cromatografía de hidroxipatita), filtración de gel, centrifugación o solubilidad diferencial, precipitación con etanol o mediante cualquier otra técnica disponible para la purificación de anticuerpos. Los inhibidores de proteasa tales como el fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF, por sus siglas en inglés), la leupeptina, la pepstatina o la aprotinina se pueden añadir en cualquiera o en todas las etapas para reducir o eliminar la degradación del anticuerpo durante el proceso de purificación. Un experto en la técnica apreciará que la técnica de purificación exacta variará dependiendo del carácter del polipéptido o proteína a purificarse, del carácter de las células de las que se expresa el polipéptido o la proteína y de la composición del medio en el que se cultivaron las células.

Método para producir un producto farmacológico

Los métodos descritos en la presente memoria también incluyen métodos para producir un producto farmacológico. Por ejemplo, la descripción proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende realizar las etapas de un método para producir un anticuerpo según se describe anteriormente en la presente memoria.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo preparado en la etapa a), produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico.

En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %.

En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

En algunas realizaciones, un contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

5 En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 68 % y 74 %.

En algunas realizaciones, preparar el medio de cultivo comprende medir la concentración de Mn en uno o más lotes de componentes de materia prima usados para preparar el medio de cultivo y seleccionar aquellos uno o más lotes de componentes de materia prima que en combinación contienen aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn.

10 En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn.

15 En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.

20 En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, y el medio de cultivo se prepara para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn.

25 En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, y el medio de cultivo se prepara o se regula para comprender entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.

30 En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, y el medio de cultivo se prepara o se regula para comprender entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.

35 En algunas realizaciones, el medio de cultivo es un medio basal o un medio de alimentación.

En algunas realizaciones, el cultivo comprende un cultivo alimentado por lotes o un cultivo por perfusión.

En algunas realizaciones, la célula huésped es una célula eucariótica.

40 En algunas realizaciones, la célula eucariótica es una célula CHO, una célula PER.C6, una célula NS0, una célula Sp2/0 o una célula BHK.

45 En algunas realizaciones, la célula CHO es una célula CHO-K1, una célula CHO-DG44, una célula CHO-S o una célula CHO-DXB11.

En algunas realizaciones, la célula CHO es deficiente en glutamina sintetasa (GS).

En algunas realizaciones, el método se realiza bajo condiciones que cumplen las GMP.

50 En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende un isotipo de IgG1.

55 En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es un biosimilar.

60 En algunas realizaciones, formular el producto farmacológico comprende formular el anticuerpo anti-CD38 a aproximadamente 120 mg/ml en aproximadamente 2000 U/ml de hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM de histidina, aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM de sorbitol, aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,04 % p/v de PS-20 y aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml de metionina, en un pH de aproximadamente 5,6.

65

En algunas realizaciones, formular el producto farmacológico comprende formular el anticuerpo anti-CD38 a 20 mg/ml en aproximadamente 25 mM de ácido acético, aproximadamente 60 mM de cloruro de sodio, aproximadamente 140 mM de manitol y aproximadamente 0,04 % p/v de polisorbato-20 (PS-20); en un pH de aproximadamente 5,5.

5 La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn;

10 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %; y formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn;

25 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico.

35 La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn;

40 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 y que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %; y

45 formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn;

55 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico.

65

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

5 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

10 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico.

15 La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

20 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

25 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %; y

30 formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

35 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

40 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %; y

45 formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

50 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

55 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %; y

60 formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que

comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %; y

5 formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

10 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

15 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %; y

20 formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico.

25 En algunas realizaciones, la etapa para formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico comprende formular el anticuerpo anti-CD38 a aproximadamente 20 mg/ml en aproximadamente 25 mM de ácido acético, aproximadamente 60 mM de cloruro de sodio, aproximadamente 140 mM de manitol y aproximadamente 0,04 % p/v de polisorbato-20 (PS-20); en un pH de aproximadamente 5,5.

30 En algunas realizaciones, la etapa para formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico comprende formular el anticuerpo anti-CD38 de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 180 mg/ml con hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) en una cantidad de aproximadamente 30.000 U a aproximadamente 45.000 U.

35 En algunas realizaciones, la etapa para formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico comprende formular el anticuerpo anti-CD38 en aproximadamente 120 mg/ml con aproximadamente 30.000 U de rHuPH20.

40 En algunas realizaciones, la etapa para formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico comprende formular el anticuerpo anti-CD38 a aproximadamente 120 mg/ml con aproximadamente 2.000 U/ml de rHuPH20, histidina en una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM, sorbitol en una concentración de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM, polisorbato 20 (PS-20) en una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,04 % p/v; y metionina en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, en un pH de aproximadamente 5,6.

45 En algunas realizaciones, la etapa para formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico comprende formular el anticuerpo anti-CD38 a aproximadamente 120 mg/ml con aproximadamente 2.000 U/ml de rHuPH20, histidina en una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM, sorbitol en una concentración de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM, polisorbato 20 (PS-20) en una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,04 % p/v; y metionina en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, en un pH de aproximadamente 5,5.

50 En algunas realizaciones, la etapa para formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico comprende formular el anticuerpo anti-CD38 de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 180 mg/ml con hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) en una cantidad de aproximadamente 30.000 U a aproximadamente 45.000 U, histidina en una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM, sorbitol en una concentración de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM, PS-20 en una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,04 % p/v; y metionina en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, en un pH de aproximadamente 5,6.

55 En algunas realizaciones, la etapa para formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico comprende formular el anticuerpo anti-CD38 de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 180 mg/ml con hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) en una cantidad de aproximadamente 30.000 U a aproximadamente 45.000 U, histidina en una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM, sorbitol en una concentración de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM, PS-20 en una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,04 % p/v; y metionina en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, en un pH de aproximadamente 5,5.

60

65

En algunas realizaciones, la etapa para formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico comprende formular el anticuerpo anti-CD38 en aproximadamente 120 mg/ml con aproximadamente 2000 U/ml de rHuPH20, 10 mM de histidina, aproximadamente 300 mM de sorbitol, aproximadamente 1 mg/ml de metionina, aproximadamente 0,04 % de polisorbato 20, y aproximadamente 2000 U/ml de rHuPH20, en un pH de 5,6.

En algunas realizaciones, la etapa para formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico comprende formular el anticuerpo anti-CD38 en aproximadamente 120 mg/ml con aproximadamente 2000 U/ml de rHuPH20, 10 mM de histidina, aproximadamente 300 mM de sorbitol, aproximadamente 1 mg/ml de metionina, aproximadamente 0,04 % de polisorbato 20, y aproximadamente 2000 U/ml de rHuPH20, en un pH de 5,5.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 y que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 en aproximadamente 20 mg/ml en aproximadamente 25 mM de ácido acético, aproximadamente 60 mM de cloruro de sodio, aproximadamente 140 mM de manitol y aproximadamente 0,04 % p/v de polisorbato-20 (PS-20); en un pH de aproximadamente 5,5.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 en aproximadamente 20 mg/ml en aproximadamente 25 mM de ácido acético, aproximadamente 60 mM de cloruro de sodio, aproximadamente 140 mM de manitol y aproximadamente 0,04 % p/v de polisorbato-20 (PS-20); en un pH de aproximadamente 5,5.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 en aproximadamente 20 mg/ml en aproximadamente 25 mM de ácido acético, aproximadamente 60 mM de cloruro de sodio, aproximadamente 140 mM de manitol y aproximadamente 0,04 % p/v de polisorbato-20 (PS-20); en un pH de aproximadamente 5,5.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 en aproximadamente 20 mg/ml en aproximadamente 25 mM de ácido acético, aproximadamente 60 mM de cloruro de sodio, aproximadamente 140 mM de manitol y aproximadamente 0,04 % p/v de polisorbato-20 (PS-20); en un pH de aproximadamente 5,5.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 en aproximadamente 20 mg/ml en aproximadamente 25 mM de ácido acético, aproximadamente 60 mM de cloruro de sodio, aproximadamente 140 mM de manitol y aproximadamente 0,04 % p/v de polisorbato-20 (PS-20); en un pH de aproximadamente 5,5.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 en aproximadamente 20 mg/ml en aproximadamente 25 mM de ácido acético, aproximadamente 60 mM de cloruro de sodio, aproximadamente 140 mM de manitol y aproximadamente 0,04 % p/v de polisorbato-20 (PS-20); en un pH de aproximadamente 5,5.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 en aproximadamente 20 mg/ml en aproximadamente 25 mM de ácido acético, aproximadamente 60 mM de cloruro de sodio, aproximadamente 140 mM de manitol y aproximadamente 0,04 % p/v de polisorbato-20 (PS-20); en un pH de aproximadamente 5,5.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 en aproximadamente 20 mg/ml en aproximadamente 25 mM de ácido acético, aproximadamente 60 mM de cloruro de sodio, aproximadamente 140 mM de manitol y aproximadamente 0,04 % p/v de polisorbato-20 (PS-20); en un pH de aproximadamente 5,5.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 en aproximadamente 20 mg/ml en aproximadamente 25 mM de ácido acético, aproximadamente 60 mM de cloruro de sodio, aproximadamente 140 mM de manitol y aproximadamente 0,04 % p/v de polisorbato-20 (PS-20); en un pH de aproximadamente 5,5.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 en aproximadamente 20 mg/ml en aproximadamente 25 mM de ácido acético, aproximadamente 60 mM de cloruro de sodio, aproximadamente 140 mM de manitol y aproximadamente 0,04 % p/v de polisorbato-20 (PS-20); en un pH de aproximadamente 5,5.

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 en aproximadamente 20 mg/ml en aproximadamente 25 mM de ácido acético, aproximadamente 60 mM de cloruro de sodio, aproximadamente 140 mM de manitol y aproximadamente 0,04 % p/v de polisorbato-20 (PS-20); en un pH de aproximadamente 5,5.

5 La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

10 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

15 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %; y

20 formular el anticuerpo anti-CD38 en aproximadamente 20 mg/ml en aproximadamente 25 mM de ácido acético, aproximadamente 60 mM de cloruro de sodio, aproximadamente 140 mM de manitol y aproximadamente 0,04 % p/v de polisorbato-20 (PS-20); en un pH de aproximadamente 5,5.

25 La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn;

30 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de

35 sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %; y

40 formular el anticuerpo anti-CD38 a aproximadamente 120 mg/ml con aproximadamente 2.000 U/ml de rHuPH20, histidina en una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM, sorbitol en una concentración de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM, polisorbato 20 (PS-20) en una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,04 % p/v; y metionina en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, en un pH de aproximadamente 5,6

45 La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

50 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn;

55 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %; y

60 formular el anticuerpo anti-CD38 a aproximadamente 120 mg/ml con aproximadamente 2.000 U/ml de rHuPH20, histidina en una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM, sorbitol en una concentración de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM, polisorbato 20 (PS-20) en una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,04 % p/v; y metionina en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, en un pH de aproximadamente 5,6

65 La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de

sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 a aproximadamente 120 mg/ml con aproximadamente 2.000 U/ml de rHuPH20, histidina en una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM, sorbitol en una concentración de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM, polisorbato 20 (PS-20) en una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,04 % p/v; y metionina en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, en un pH de aproximadamente 5,6

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 a aproximadamente 120 mg/ml con aproximadamente 2.000 U/ml de rHuPH20, histidina en una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM, sorbitol en una concentración de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM, polisorbato 20 (PS-20) en una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,04 % p/v; y metionina en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, en un pH de aproximadamente 5,6

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 a aproximadamente 120 mg/ml con aproximadamente 2.000 U/ml de rHuPH20, histidina en una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM, sorbitol en una concentración de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM, polisorbato 20 (PS-20) en una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,04 % p/v; y metionina en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, en un pH de aproximadamente 5,6

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb

de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 a aproximadamente 120 mg/ml con aproximadamente 2.000 U/ml de rHuPH20, histidina en una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM, sorbitol en una concentración de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM, polisorbato 20 (PS-20) en una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,04 % p/v; y metionina en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, en un pH de aproximadamente 5,6

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 a aproximadamente 120 mg/ml con aproximadamente 2.000 U/ml de rHuPH20, histidina en una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM, sorbitol en una concentración de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM, polisorbato 20 (PS-20) en una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,04 % p/v; y metionina en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, en un pH de aproximadamente 5,6

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 a aproximadamente 120 mg/ml con aproximadamente 2.000 U/ml de rHuPH20, histidina en una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM, sorbitol en una concentración de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM, polisorbato 20 (PS-20) en una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,04 % p/v; y metionina en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, en un pH de aproximadamente 5,6

La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %; y

formular el anticuerpo anti-CD38 a aproximadamente 120 mg/ml con aproximadamente 2.000 U/ml de rHuPH20, histidina en una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM, sorbitol en una concentración de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM, polisorbato 20 (PS-20) en una concentración de

aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,04 % p/v; y metionina en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, en un pH de aproximadamente 5,6

5 La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

10 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

15 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 4,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %; y

20 formular el anticuerpo anti-CD38 a aproximadamente 120 mg/ml con aproximadamente 2.000 U/ml de rHuPH20, histidina en una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM, sorbitol en una concentración de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM, polisorbato 20 (PS-20) en una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,04 % p/v; y metionina en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, en un pH de aproximadamente 5,6

25 La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, que comprende:

30 preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

35 controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %; y

40 formular el anticuerpo anti-CD38 a aproximadamente 120 mg/ml con aproximadamente 2.000 U/ml de rHuPH20, histidina en una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM, sorbitol en una concentración de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM, polisorbato 20 (PS-20) en una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,04 % p/v; y metionina en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, en un pH de aproximadamente 5,6.

45 La descripción también proporciona un método para producir un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %, y un contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %, que comprende:

preparar un medio de cultivo que comprenda entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn;

50 controlar el contenido de oligosacáridos G1F y el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula CHO que comprende el polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en el medio de cultivo que comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 % y el contenido de oligosacáridos G0F entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %; y

60 formular el anticuerpo anti-CD38 a aproximadamente 120 mg/ml con aproximadamente 2.000 U/ml de rHuPH20, histidina en una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM, sorbitol en una concentración de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM, polisorbato 20 (PS-20) en una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,04 % p/v; y metionina en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, en un pH de aproximadamente 5,6

Composiciones de materia

65

La descripción también proporciona una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una HCDR1, una HCDR2, una HCDR3, una LCDR1, una LCDR2 y una LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende: cultivar una célula huésped que comprende un polinucleótido que codifica la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, en un medio de cultivo medido para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo la sustancia farmacológica que comprende el anticuerpo anti-CD38 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una HCDR1, una HCDR2, una HCDR3, una LCDR1, una LCDR2 y una LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende: cultivar una célula CHO transfectada con un polinucleótido que codifica la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo la sustancia farmacológica.

La descripción también proporciona una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una HCDR1, una HCDR2, una HCDR3, una LCDR1, una LCDR2 y una LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende: preparar un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y cultivar una célula huésped que comprende un polinucleótido que codifica la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo la sustancia farmacológica que comprende el anticuerpo anti-CD38 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

La descripción también proporciona una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una HCDR1, una HCDR2, una HCDR3, una LCDR1, una LCDR2 y una LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende preparar un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn; y cultivar una célula huésped que comprende un polinucleótido que codifica la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo la sustancia farmacológica.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende una VH de la id. de sec. n.º 7 y una VL de la id. de sec. n.º 8 y la célula huésped comprende un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende una HC de la id. de sec. n.º 9 y una LC de la id. de sec. n.º 10 y la célula huésped comprende un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10.

En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 16 % y aproximadamente 26 %. En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 17 % y aproximadamente 26 %. En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 18 % y aproximadamente 26 %. En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 19 % y aproximadamente 26 %. En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 26 %. En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

En algunas realizaciones, el contenido de G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %.

En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 66 % y 74 %. En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 67 % y aproximadamente 74 %. En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %.

La descripción también proporciona una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una VH de la id. de sec. n.º 7 y una VL de la id. de sec. n.º 8 y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende: cultivar una célula huésped transfectada con un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y

la VL de la id. de sec. n.º 8 en un medio de cultivo medido para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo la sustancia farmacológica que comprende el anticuerpo anti-CD38 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

5 La descripción también proporciona una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una VH de la id. de sec. n.º 7 y una VL de la id. de sec. n.º 8 y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende: preparar un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn; y cultivar una célula huésped que comprende un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo la sustancia farmacológica

15 La descripción también proporciona una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una VH de la id. de sec. n.º 7 y una VL de la id. de sec. n.º 8 y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende: preparar un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y cultivar una célula huésped transfectada con un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo la sustancia farmacológica que comprende el anticuerpo anti-CD38 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

25 La descripción también proporciona una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una VH de la id. de sec. n.º 7 y una VL de la id. de sec. n.º 8, respectivamente, y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende: preparar un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn; y cultivar una célula huésped que comprende un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo la sustancia farmacológica.

30 La descripción también proporciona una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una HC de la id. de sec. n.º 9 y una LC de la id. de sec. n.º 10 y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende: cultivar una célula huésped transfectada con un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en un medio de cultivo medido para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo la sustancia farmacológica que comprende el anticuerpo anti-CD38 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

40 La descripción también proporciona una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una HC de la id. de sec. n.º 9 y una LC de la id. de sec. n.º 10 y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende cultivar una célula CHO transfectada con un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo la sustancia farmacológica.

45 La descripción también proporciona una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una HC de la id. de sec. n.º 9 y una LC de la id. de sec. n.º 10 y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende: preparar un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn; y cultivar una célula huésped transfectada con un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo la sustancia farmacológica que comprende el anticuerpo anti-CD38 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

55 La descripción también proporciona una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una HC de la id. de sec. n.º 9 y una LC de la id. de sec. n.º 10 y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende: preparar un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn; y cultivar una célula huésped que comprende un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo la sustancia farmacológica.

65 La descripción también proporciona una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una HCDR1, una HCDR2, una HCDR3, una LCDR1, una LCDR2 y una LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende: cultivar una célula CHO transfectada con un polinucleótido que codifica la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las id. de

sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo la sustancia farmacológica.

La descripción también proporciona una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una HCDR1, una HCDR2, una HCDR3, una LCDR1, una LCDR2 y una LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende: preparar un medio de cultivo que comprende aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn; y cultivar una célula huésped transfectada con un polinucleótido que codifica la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo la sustancia farmacológica.

La descripción también proporciona una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una VH de la id. de sec. n.º 7 y una VL de la id. de sec. n.º 8, respectivamente, y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende cultivar una célula CHO transfectada con un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo la sustancia farmacológica.

La descripción también proporciona una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una VH de la id. de sec. n.º 7 y una VL de la id. de sec. n.º 8, respectivamente, y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende: preparar un medio de cultivo que comprende aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn; y cultivar una célula huésped transfectada con un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo la sustancia farmacológica.

La descripción también proporciona una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una HC de la id. de sec. n.º 9 y una LC de la id. de sec. n.º 10 y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende cultivar una célula CHO transfectada con un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo la sustancia farmacológica.

La descripción también proporciona una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una HC de la id. de sec. n.º 9 y una LC de la id. de sec. n.º 10 y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende: preparar un medio de cultivo que comprende aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn; y cultivar una célula huésped transfectada con un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo la sustancia farmacológica.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara midiendo la concentración de Mn en uno o más lotes de componentes de materia prima usados para preparar el medio de cultivo y seleccionar aquellos uno o más lotes de componentes de materia prima que en combinación contienen aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn para preparar el medio de cultivo.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara midiendo la concentración de Mn en uno o más lotes de componentes de materia prima usados para preparar el medio de cultivo y seleccionar aquellos uno o más lotes de componentes de materia prima que en combinación contienen aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn para preparar el medio de cultivo.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 8,0 ppb, aproximadamente 7,5 ppb o menos, aproximadamente 7,0 ppb o menos, aproximadamente 6,5 ppb o menos, aproximadamente 6,0 ppb o menos, aproximadamente 5,5 ppb o menos o aproximadamente 5,0 ppb o menos de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 7,5 ppb o menos de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 7,0 ppb o menos de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 6,0 ppb o menos de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 5,5 ppb o menos de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 5,0 ppb o menos de Mn.

5 En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende entre aproximadamente 2 ppb y aproximadamente 8,0 ppb de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende entre aproximadamente 2 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.

10 En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 8,0 ppb de Mn.

15 En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 7,5 ppb de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 7,0 ppb de Mn.

20 En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo es un medio basal o un medio de alimentación. En algunas realizaciones, el medio de cultivo es un medio basal. En algunas realizaciones, el medio de cultivo es un medio de alimentación.

25 En algunas realizaciones, el cultivo es un cultivo alimentado por lotes. En algunas realizaciones, el cultivo es un cultivo por perfusión.

En algunas realizaciones, la célula huésped es una célula eucariótica.

30 En algunas realizaciones, la célula eucariótica es una célula CHO, una célula PER.C6, una célula NS0, una célula Sp2/0 o una célula BHK.

En algunas realizaciones, la célula CHO es deficiente en glutamina sintetasa (GS).

35 En algunas realizaciones, la célula CHO es una célula CHO-K1, una célula CHO-DG44, una célula CHO-S o una célula CHO-DXB11.

En algunas realizaciones, la sustancia farmacológica se fabrica bajo condiciones que cumplen las GMP.

40 La descripción también proporciona un producto farmacológico producido mediante los métodos de la descripción.

La descripción también proporciona un producto farmacológico que comprende la sustancia farmacológica de la descripción.

45 La descripción también proporciona un producto farmacológico que comprende un anticuerpo anti-CD38 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %, en donde el anticuerpo anti-CD38 se produce mediante un proceso que comprende: cultivar una célula huésped que comprende un polinucleótido que codifica el anticuerpo anti-CD38 en un medio de cultivo medido para comprender aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 27 %.

55 En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 16 % y aproximadamente 26 %. En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 17 % y aproximadamente 26 %. En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 18 % y aproximadamente 26 %. En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 19 % y aproximadamente 26 %. En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 26 %. En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 21 % y aproximadamente 25 %.

60 En algunas realizaciones, un contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 74 %. En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 66 % y 74 %. En algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 67 % y aproximadamente 74 %. En

65

algunas realizaciones, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre aproximadamente 68 % y aproximadamente 74 %.

5 En algunas realizaciones, el medio de cultivo se prepara midiendo la concentración de Mn en uno o más lotes de componentes de materia prima usados para preparar el medio de cultivo y seleccionar aquellos uno o más lotes de componentes de materia prima que en combinación contienen aproximadamente 8,5 ppb o menos de Mn para preparar el medio de cultivo.

10 En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 8,0 ppb, aproximadamente 7,5 ppb o menos, aproximadamente 7,0 ppb o menos, aproximadamente 6,5 ppb o menos, aproximadamente 6,0 ppb o menos, aproximadamente 5,5 ppb o menos o aproximadamente 5,0 ppb o menos de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn.

15 En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 7,5 ppb o menos de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 7,0 ppb o menos de Mn.

20 En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 6,0 ppb o menos de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 5,5 ppb o menos de Mn.

25 En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende aproximadamente 5,0 ppb o menos de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende entre aproximadamente 2 ppb y aproximadamente 8,0 ppb de Mn.

30 En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende entre aproximadamente 2 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de Mn.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 8,0 ppb de manganeso.

35 En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 7,5 ppb de manganeso.

40 En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 7,0 ppb de manganeso.

En algunas realizaciones, el medio de cultivo comprende entre aproximadamente 5,0 ppb y aproximadamente 6,5 ppb de manganeso.

45 En algunas realizaciones, el medio de cultivo es un medio basal o un medio de alimentación. En algunas realizaciones, el medio de cultivo es un medio basal. En algunas realizaciones, el medio de cultivo es un medio de alimentación.

En algunas realizaciones, el cultivo es un cultivo alimentado por lotes. En algunas realizaciones, el cultivo es un cultivo por perfusión.

50 En algunas realizaciones, la célula huésped es una célula eucariótica.

En algunas realizaciones, la célula eucariótica es una célula CHO, una célula PER.C6, una célula NS0, una célula Sp2/0 o una célula BHK.

55 En algunas realizaciones, la célula CHO es deficiente en glutamina sintetasa (GS).

En algunas realizaciones, la célula CHO es una célula CHO-K1, una célula CHO-DG44, una célula CHO-S o una célula CHO-DXB11.

60 En algunas realizaciones, el producto farmacológico se fabrica bajo condiciones que cumplen las GMP.

En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las id. de sec. 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente.

65

- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende el anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8.
- 5 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende el anticuerpo anti-CD38 que comprende la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico es un producto de referencia.
- 10 En algunas realizaciones, el producto farmacológico es un biosimilar.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico es un biosimilar de DARZALEX® (daratumumab).
- 15 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 20 mg/ml del anticuerpo anti-CD38 formulado en aproximadamente 25 mM de ácido acético, aproximadamente 60 mM de cloruro de sodio, aproximadamente 140 mM de manitol y aproximadamente 0,04 % p/v de polisorbato-20 (PS-20); en un pH de aproximadamente 5,5.
- 20 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 180 mg/ml del anticuerpo anti-CD38 y de la hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) en una cantidad de aproximadamente 30.000 U a aproximadamente 45.000 U.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 180 mg/ml del anticuerpo anti-CD38.
- 25 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 180 mg/ml del anticuerpo anti-CD38.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 160 mg/ml del anticuerpo anti-CD38.
- 30 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 140 mg/ml del anticuerpo anti-CD38.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 120 mg/ml del anticuerpo anti-CD38.
- 35 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 40 mg/ml a aproximadamente 120 mg/ml del anticuerpo anti-CD38.
- 40 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 60 mg/ml a aproximadamente 120 mg/ml del anticuerpo anti-CD38.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 80 mg/ml a aproximadamente 120 mg/ml del anticuerpo anti-CD38.
- 45 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 120 mg/ml del anticuerpo anti-CD38.
- 50 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 60 mg/ml, aproximadamente 70 mg/ml, aproximadamente 80 mg/ml, aproximadamente 90 mg/ml, aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 110 mg/ml, aproximadamente 120 mg/ml, aproximadamente 130 mg/ml, aproximadamente 140 mg/ml, aproximadamente 150 mg/ml, aproximadamente 160 mg/ml, aproximadamente 170 mg/ml o aproximadamente 180 mg/ml del anticuerpo anti-CD38.
- 55 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 20 mg/ml del anticuerpo anti-CD38.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 100 mg/ml del anticuerpo anti-CD38.
- 60 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 120 mg/ml del anticuerpo anti-CD38.
- 65 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 50 U/ml a aproximadamente 5.000 U/ml de la rHuPH20.

- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 500 U/ml a aproximadamente 5.000 U/ml de la rHuPH20.
- 5 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 1.000 U/ml a aproximadamente 5.000 U/ml de la rHuPH20.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 2.000 U/ml a aproximadamente 5.000 U/ml de la rHuPH20.
- 10 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 50 U/ml a aproximadamente 2.000 U/ml de la rHuPH20.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 500 U/ml a aproximadamente 2.000 U/ml de la rHuPH20.
- 15 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 1.000 U/ml a aproximadamente 2.000 U/ml de la rHuPH20.
- 20 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 500 U/ml, aproximadamente 600 U/ml, aproximadamente 700 U/ml, aproximadamente 800 U/ml, aproximadamente 900 U/ml, aproximadamente 1.000 U/ml, aproximadamente 1.100 U/ml, aproximadamente 1.200 U/ml, aproximadamente 1.300 U/ml, aproximadamente 1.400 U/ml, aproximadamente 1.500 U/ml, aproximadamente 1.600 U/ml, aproximadamente 1.700 U/ml, aproximadamente 1.800 U/ml, aproximadamente 1.900 U/ml, aproximadamente 2.000 U/ml, aproximadamente 2.100 U/ml, aproximadamente 2.200 U/ml, aproximadamente 2.300 U/ml, aproximadamente 2.400 U/ml, aproximadamente 2.500 U/ml, aproximadamente 2.600 U/ml, aproximadamente 2.700 U/ml, aproximadamente 2.800 U/ml, aproximadamente 2.900 U/ml, aproximadamente 3.000 U/ml, aproximadamente 3.100 U/ml, aproximadamente 3.200 U/ml, aproximadamente 3.300 U/ml, aproximadamente 3.400 U/ml, aproximadamente 3.500 U/ml, aproximadamente 3.600 U/ml, aproximadamente 3.700 U/ml, aproximadamente 3.800 U/ml, aproximadamente 3.900 U/ml, aproximadamente 4.000 U/ml, aproximadamente 4.100 U/ml, aproximadamente 4.200 U/ml, aproximadamente 4.300 U/ml, aproximadamente 4.400 U/ml, aproximadamente 4.500 U/ml, aproximadamente 4.600 U/ml, aproximadamente 4.700 U/ml, aproximadamente 4.800 U/ml, aproximadamente 4.900 U/ml o aproximadamente 5.000 U/ml de la rHuPH20.
- 25
- 30
- 35 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 500 U/ml de la rHuPH20.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 2.000 U/ml de la rHuPH20.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 5.000 U/ml de la rHuPH20.
- 40 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 1.200 mg a aproximadamente 5.000 mg del anticuerpo anti-CD38.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 1.200 mg a aproximadamente 2.400 mg del anticuerpo anti-CD38.
- 45 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 1.200 mg a aproximadamente 1.800 mg del anticuerpo anti-CD38.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 1.200 mg del anticuerpo anti-CD38.
- 50 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 1.400 mg del anticuerpo anti-CD38.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 1.600 mg del anticuerpo anti-CD38.
- 55 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 1.800 mg del anticuerpo anti-CD38.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 2.000 mg del anticuerpo anti-CD38.
- 60 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 2.200 mg del anticuerpo anti-CD38.
- 65

- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 2.400 mg del anticuerpo anti-CD38.
- 5 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 2.600 mg del anticuerpo anti-CD38.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 2.800 mg del anticuerpo anti-CD38.
- 10 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 3.000 mg del anticuerpo anti-CD38.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 3.500 mg del anticuerpo anti-CD38.
- 15 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 4.000 mg del anticuerpo anti-CD38.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 4.500 mg del anticuerpo anti-CD38.
- 20 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 5.000 mg del anticuerpo anti-CD38.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 750 U a aproximadamente 75.000 U de la rHuPH20.
- 25 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 7.500 U a aproximadamente 45.000 U de la rHuPH20.
- 30 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende de aproximadamente 30.000 U a aproximadamente 45.000 U de la rHuPH20.
- 35 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 7.500 U, aproximadamente 8.000 U, aproximadamente 8.500 U, aproximadamente 9.000 U, aproximadamente 10.000 U, aproximadamente 15.000 U, aproximadamente 20.000 U, aproximadamente 21.000 U, aproximadamente 22.000 U, aproximadamente 23.000 U, aproximadamente 24.000 U, aproximadamente 25.000 U, aproximadamente 26.000 U, aproximadamente 27.000 U, aproximadamente 28.000 U, aproximadamente 29.000 U, aproximadamente 30.000 U, aproximadamente 31.000 U, aproximadamente 32.000 U, aproximadamente 33.000 U, aproximadamente 34.000 U, aproximadamente 35.000 U, aproximadamente 36.000 U, aproximadamente 37.000 U, aproximadamente 38.000 U, aproximadamente 39.000 U, aproximadamente 40.000 U, aproximadamente 41.000 U, aproximadamente 42.000 U, aproximadamente 43.000 U, aproximadamente 44.000 U, aproximadamente 45.000 U, aproximadamente 46.000 U, aproximadamente 47.000 U, aproximadamente 48.000 U, aproximadamente 49.000 U, aproximadamente 50.000 U, aproximadamente 55.000 U, aproximadamente 60.000 U, aproximadamente 65.000 U, aproximadamente 70.000 U o aproximadamente 75.000 U de la rHuPH20.
- 40 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 5.000 mg del anticuerpo anti-CD38 y aproximadamente 30.000 U de la rHuPH20.
- 50 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 5.000 mg del anticuerpo anti-CD38 y aproximadamente 45.000 U de la rHuPH20.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 3.000 mg del anticuerpo anti-CD38 y aproximadamente 30.000 U de la rHuPH20.
- 55 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 3.000 mg del anticuerpo anti-CD38 y aproximadamente 45.000 U de la rHuPH20.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 2.800 mg del anticuerpo anti-CD38 y aproximadamente 30.000 U de la rHuPH20.
- 60 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 2.800 mg del anticuerpo anti-CD38 y aproximadamente 45.000 U de la rHuPH20.
- 65

En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 2.600 mg del anticuerpo anti-CD38 y aproximadamente 30.000 U de la rHuPH20.

5 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 2.600 mg del anticuerpo anti-CD38 y aproximadamente 45.000 U de la rHuPH20.

En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 2.400 mg del anticuerpo anti-CD38 y aproximadamente 30.000 U de la rHuPH20.

10 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 2.400 mg del anticuerpo anti-CD38 y aproximadamente 45.000 U de la rHuPH20.

En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 2.200 mg del anticuerpo anti-CD38 y aproximadamente 30.000 U de la rHuPH20.

15 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 2.200 mg del anticuerpo anti-CD38 y aproximadamente 45.000 U de la rHuPH20.

20 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 2.000 mg del anticuerpo anti-CD38 y aproximadamente 30.000 U de la rHuPH20.

En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 2.000 mg del anticuerpo anti-CD38 y aproximadamente 45.000 U de la rHuPH20.

25 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 1.800 mg del anticuerpo anti-CD38 y aproximadamente 30.000 U de la rHuPH20.

En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 1.800 mg del anticuerpo anti-CD38 y aproximadamente 45.000 U de la rHuPH20.

30 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 1.600 mg del anticuerpo anti-CD38 y aproximadamente 30.000 U de la rHuPH20.

35 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 1.600 mg del anticuerpo anti-CD38 y aproximadamente 45.000 U de la rHuPH20.

En algunas realizaciones, la rHuPH20 es rHuPH20 que tiene la secuencia de aminoácidos de la id. de sec. n.º 22.

40 La rHuPH20 es una rHuPH20 recombinante (recombinante HYLENEX®) y se describe en la publicación de patente internacional n.º WO2004/078140. La rHuPH20 es una enzima que degrada el ácido hialurónico (EC 3.2.1.35) y reduce la viscosidad del hialuronano en la matriz extracelular, aumentando de este modo la permeabilidad de los tejidos. La actividad enzimática de la rHuPH20, incluyendo la rHuPH20, se puede definir mediante unidades por ml (U/ml) o mediante la actividad enzimática total en una formulación particular (U). La definición estándar para una unidad (U) de actividad enzimática es la cantidad de enzima que cataliza la reacción de 1 nmol de sustrato por minuto.

45 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 120 mg/ml del anticuerpo anti-CD38 y aproximadamente 30.000 U de la rHuPH20.

50 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende histidina en una concentración de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 50 mM.

En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende histidina en una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 50 mM.

55 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende histidina en una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 30 mM.

En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende histidina en una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 20 mM.

60 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende histidina en una concentración de aproximadamente 1 mM, aproximadamente 2 mM, aproximadamente 3 mM, aproximadamente 4 mM, aproximadamente 5 mM, aproximadamente 6 mM, aproximadamente 7 mM, aproximadamente 8 mM, aproximadamente 9 mM, aproximadamente 10 mM, aproximadamente 11 mM, aproximadamente 12 mM, aproximadamente 13 mM, aproximadamente 14 mM, aproximadamente 15 mM, aproximadamente 16 mM, aproximadamente 17 mM, aproximadamente 18 mM, aproximadamente 19 mM, aproximadamente 20 mM,

65

- aproximadamente 21 mM, aproximadamente 22 mM, aproximadamente 23 mM, aproximadamente 24 mM, aproximadamente 25 mM, aproximadamente 26 mM, aproximadamente 27 mM, aproximadamente 28 mM, aproximadamente 29 mM, aproximadamente 30 mM, aproximadamente 31 mM, aproximadamente 32 mM, aproximadamente 33 mM, aproximadamente 34 mM, aproximadamente 35 mM, aproximadamente 36 mM, aproximadamente 37 mM, aproximadamente 38 mM, aproximadamente 39 mM, aproximadamente 40 mM, aproximadamente 41 mM, aproximadamente 42 mM, aproximadamente 43 mM, aproximadamente 44 mM, aproximadamente 45 mM, aproximadamente 46 mM, aproximadamente 47 mM, aproximadamente 48 mM, aproximadamente 49 mM o aproximadamente 50 mM.
- 5
- 10 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende sorbitol en una concentración de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 500 mM.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende sorbitol en una concentración de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 450 mM.
- 15 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende sorbitol en una concentración de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 400 mM.
- 20 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende sorbitol en una concentración de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 350 mM.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende sorbitol en una concentración de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 350 mM.
- 25 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende sorbitol en una concentración de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende sorbitol en una concentración de aproximadamente 100 mM, aproximadamente 110 mM, aproximadamente 120 mM, aproximadamente 130 mM, aproximadamente 140 mM, aproximadamente 150 mM, aproximadamente 160 mM, aproximadamente 170 mM, aproximadamente 180 mM, aproximadamente 190 mM, aproximadamente 200 mM, aproximadamente 210 mM, aproximadamente 220 mM, aproximadamente 230 mM, aproximadamente 240 mM, aproximadamente 250 mM, aproximadamente 260 mM, aproximadamente 270 mM, aproximadamente 280 mM, aproximadamente 290 mM, aproximadamente 300 mM, aproximadamente 310 mM, aproximadamente 320 mM, aproximadamente 330 mM, aproximadamente 340 mM, aproximadamente 350 mM, aproximadamente 360 mM, aproximadamente 370 mM, aproximadamente 380 mM, aproximadamente 390 mM, aproximadamente 400 mM, aproximadamente 410 mM, aproximadamente 420 mM, aproximadamente 430 mM, aproximadamente 440 mM, aproximadamente 450 mM, aproximadamente 460 mM, aproximadamente 470 mM, aproximadamente 480 mM, aproximadamente 490 mM o aproximadamente 500 mM.
- 30
- 35
- 40 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende polisorbato-20 (PS-20) en una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,1 % p/v.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende polisorbato-20 (PS-20) en una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,08 % p/v.
- 45 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende polisorbato-20 (PS-20) en una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,04 % p/v.
- 50 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende polisorbato-20 (PS-20) en una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v, 0,02 % p/v, 0,03 % p/v, 0,04 % p/v, 0,05 % p/v, 0,06 % p/v, 0,07 % p/v, 0,08 % p/v, 0,09 % p/v o 0,1 % p/v.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende metionina en una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml.
- 55 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende metionina en una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 2,5 mg/ml.
- 60 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende metionina en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml.
- En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende metionina en una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 1,1 mg/ml, aproximadamente 1,2 mg/ml, aproximadamente 1,3 mg/ml, aproximadamente 1,4 mg/ml, aproximadamente 1,5 mg/ml, aproximadamente 1,6 mg/ml, aproximadamente 1,7 mg/ml, aproximadamente 1,8 mg/ml, aproximadamente 1,9 mg/ml, aproximadamente
- 65

2,0 mg/ml, aproximadamente 2,1 mg/ml, aproximadamente 2,2 mg/ml, aproximadamente 2/3 mg/ml, aproximadamente 2,4 mg/ml, aproximadamente 2,5 mg/ml, aproximadamente 2,6 mg/ml, aproximadamente 2,7 mg/ml, aproximadamente 2,8 mg/ml, aproximadamente 2,9 mg/ml, aproximadamente 3 mg/ml, aproximadamente 3,5 mg/ml, aproximadamente 4 mg/ml, aproximadamente 4,5 mg/ml o aproximadamente 5 mg/ml.

- 5 En algunas realizaciones, el producto farmacológico tiene un pH de 5,0 a 6,0.
En algunas realizaciones, el producto farmacológico tiene un pH de 5,3 a 5,8.
- 10 En algunas realizaciones, el producto farmacológico tiene un pH de 5,5.
En algunas realizaciones, el producto farmacológico tiene un pH de 5,6.
- 15 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende histidina en una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM, sorbitol en una concentración de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM, polisorbato 20 (PS-20) en una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,04 % p/v; y metionina en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, en un pH de aproximadamente 5,5.
- 20 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 100 mg/ml del anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH y la VL de las id. de sec. n.º 4 y 5, respectivamente, aproximadamente 500 U/ml de rHuPH20, aproximadamente 10 mM de histidina, aproximadamente 300 mM de sorbitol, aproximadamente 0,04 % p/v de PS-20 y aproximadamente 2 mg/ml de metionina; en un pH de aproximadamente 5,5.
- 25 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 120 mg/ml del anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH y la VL de las id. de sec. n.º 4 y 5, respectivamente, aproximadamente 2.000 U/ml de rHuPH20, aproximadamente 10 mM de histidina, aproximadamente 300 mM de sorbitol, aproximadamente 0,04 % p/v de PS-20 y aproximadamente 1 mg/ml de metionina; en un pH de aproximadamente 5,6.
- 30 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 100 mg/ml del anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH y la VL de las id. de sec. n.º 4 y 5, respectivamente, aproximadamente 500 U/ml de rHuPH20, aproximadamente 10 mM de histidina, aproximadamente 300 mM de sorbitol y aproximadamente 2 mg/ml de metionina; en un pH de aproximadamente 5,5.
- 35 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 100 mg/ml del anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH y la VL de las id. de sec. n.º 4 y 5, respectivamente, aproximadamente 500 U/ml de rHuPH20, aproximadamente 10 mM de histidina, aproximadamente 300 mM de sorbitol, aproximadamente 0,01 % p/v de PS-20 y aproximadamente 2 mg/ml de metionina; en un pH de aproximadamente 5,5.
- 40 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 100 mg/ml del anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH y la VL de las id. de sec. n.º 4 y 5, respectivamente, aproximadamente 500 U/ml de rHuPH20, aproximadamente 10 mM de histidina, aproximadamente 300 mM de sorbitol, aproximadamente 0,02 % p/v de PS-20 y aproximadamente 2 mg/ml de metionina; en un pH de aproximadamente 5,5.
- 45 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 100 mg/ml del anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH y la VL de las id. de sec. n.º 4 y 5, respectivamente, aproximadamente 500 U/ml de rHuPH20, aproximadamente 10 mM de histidina, aproximadamente 300 mM de sorbitol, aproximadamente 0,06 % p/v de PS-20 y aproximadamente 2 mg/ml de metionina; en un pH de aproximadamente 5,5.
- 50 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 100 mg/ml del anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH y la VL de las id. de sec. n.º 4 y 5, respectivamente, aproximadamente 50 U/ml de rHuPH20, aproximadamente 10 mM de histidina, aproximadamente 300 mM de sorbitol, aproximadamente 0,04 % p/v de PS-20 y aproximadamente 1 mg/ml de metionina; en un pH de aproximadamente 5,5.
- 55 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 100 mg/ml del anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH y la VL de las id. de sec. n.º 4 y 5, respectivamente, aproximadamente 500 U/ml de rHuPH20, aproximadamente 10 mM de histidina, aproximadamente 300 mM de sorbitol, aproximadamente 0,04 % p/v de PS-20 y aproximadamente 1 mg/ml de metionina; en un pH de aproximadamente 5,5.
- 60 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 100 mg/ml del anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH y la VL de las id. de sec. n.º 4 y 5, respectivamente, aproximadamente 2.000 U/ml de rHuPH20, aproximadamente 10 mM de histidina, aproximadamente 300 mM de sorbitol, aproximadamente 0,04 % p/v de PS-20 y aproximadamente 1 mg/ml de metionina; en un pH de aproximadamente 5,5.
- 65 En algunas realizaciones, el producto farmacológico comprende aproximadamente 100 mg/ml del anticuerpo anti-CD38 que comprende la VH y la VL de las id. de sec. n.º 4 y 5, respectivamente, aproximadamente 5.000 U/ml de

rHuPH20, aproximadamente 10 mM de histidina, aproximadamente 300 mM de sorbitol, aproximadamente 0,04 % p/v de PS-20 y aproximadamente 1 mg/ml de metionina; en un pH de aproximadamente 5,5.

La descripción también proporciona un producto farmacológico que comprende una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una HCDR1, una HCDR2, una HCDR3, una LCDR1, una LCDR2 y una LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende: cultivar una célula CHO transfectada con un polinucleótido que codifica la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn.

La descripción también proporciona un producto farmacológico que comprende una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una HCDR1, una HCDR2, una HCDR3, una LCDR1, una LCDR2 y una LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende preparar un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn; y cultivar una célula huésped transfectada con un polinucleótido que codifica la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn.

La descripción también proporciona un producto farmacológico que comprende una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una VH de la id. de sec. n.º 7 y una VL de la id. de sec. n.º 8 y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende cultivar una célula CHO transfectada con un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,0 partes por mil millones (ppb) o menos de Mn, produciendo de este modo la sustancia farmacológica.

La descripción también proporciona un producto farmacológico que comprende una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una VH de la id. de sec. n.º 7 y una VL de la id. de sec. n.º 8 y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 % en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende: preparar un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn; y cultivar una célula huésped transfectada con un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,0 ppb o menos de manganeso (Mn), produciendo de este modo la sustancia farmacológica.

La descripción también proporciona un producto farmacológico que comprende una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una HC de la id. de sec. n.º 9 y una LC de la id. de sec. n.º 10 y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende cultivar una célula CHO transfectada con un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,0 partes por mil millones (ppb) o menos de manganeso (Mn), produciendo de este modo la sustancia farmacológica.

La descripción también proporciona un producto farmacológico que comprende una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una HC de la id. de sec. n.º 9 y una LC de la id. de sec. n.º 10, respectivamente, y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende: preparar un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,0 ppb o menos de Mn; y cultivar una célula huésped transfectada con un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10, respectivamente, en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 8,0 ppb o menos de manganeso (Mn), produciendo de este modo la sustancia farmacológica.

La descripción también proporciona un producto farmacológico que comprende una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una HCDR1, una HCDR2, una HCDR3, una LCDR1, una LCDR2 y una LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende: cultivar una célula CHO transfectada con un polinucleótido que codifica la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo la sustancia farmacológica.

La descripción también proporciona un producto farmacológico que comprende una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una HCDR1, una HCDR2, una HCDR3, una LCDR1, una LCDR2 y una LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende preparar un medio de cultivo que comprende aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn; y cultivar una

célula huésped transfectada con un polinucleótido que codifica la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo el producto farmacológico.

La descripción también proporciona un producto farmacológico que comprende una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una VH de la id. de sec. n.º 7 y una VL de la id. de sec. n.º 8 y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende cultivar una célula CHO transfectada con un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo la sustancia farmacológica.

La descripción también proporciona un producto farmacológico que comprende una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una VH de la id. de sec. n.º 7 y una VL de la id. de sec. n.º 8 y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 % en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende: preparar un medio de cultivo que comprende aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn; y cultivar una célula huésped transfectada con un polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn, produciendo de este modo la sustancia farmacológica.

La descripción también proporciona un producto farmacológico que comprende una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una HC de la id. de sec. n.º 9 y una LC de la id. de sec. n.º 10 y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende cultivar una célula CHO transfectada con un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 6,5 partes por mil millones (ppb) o menos de manganeso (Mn), produciendo de este modo la sustancia farmacológica.

La descripción también proporciona un producto farmacológico que comprende una sustancia farmacológica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que comprende una HC de la id. de sec. n.º 9 y una LC de la id. de sec. n.º 10, respectivamente, y que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %, en donde la sustancia farmacológica se fabrica usando el proceso que comprende

preparar un medio de cultivo que comprenda aproximadamente 6,5 ppb o menos de Mn; y

cultivar una célula huésped transfectada con un polinucleótido que codifica la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10, respectivamente, en un medio de cultivo que comprende aproximadamente 6,5 ppb o menos de manganeso (Mn), produciendo de esta de este modo la sustancia farmacológica.

En algunas realizaciones, el producto farmacológico de la descripción descrito en la presente presentación que comprende aproximadamente 20 mg/ml del anticuerpo anti-CD38 que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 y/o la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 se formula en aproximadamente 25 mM de ácido acético, aproximadamente 60 mM de cloruro de sodio, aproximadamente 140 mM de manitol y aproximadamente 0,04 % p/v de polisorbato-20 (PS-20); en un pH de aproximadamente 5,5.

En algunas realizaciones, el producto farmacológico de la descripción descrito en la presente presentación comprende de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 180 mg/ml del anticuerpo anti-CD38 que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 y/o la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10 y hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) en una cantidad de aproximadamente 30.000 U a aproximadamente 45.000 U.

La rHuPH20 es una hialuronidasa humana recombinante que comprende la secuencia de aminoácidos de la id. de sec. n.º 15.

Id. de sec. n.º 15:

MGVLKFKHIFRSFVKSSGVSQIVFTPELLIPCLTLNFRAPPVIPNVPLWAWNAPSEFCLGKFDEP
LDMSLFSFIGSPRINATGQGVTFYVDRLCGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAKKDITFY
MPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSELVQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAG
KDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDLWSLWNESTAL
YPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTF

GETVALGASGIVTWGTL SIMRSMKSCLLLDNYMETILNPYBNVTLAAKMCSQVLCQE QGVCIK
 NWNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSYSTLSCKEKADVKDTDA
 VDVCIA DGVCIDAF LKPPMETEEPQIFYNAS PSTLSATMFIVSILFLISSVASL

En algunas realizaciones, el producto farmacológico de la descripción descrito en la presente presentación comprende de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 180 mg/ml del anticuerpo anti-CD38 que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 y/o la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10, hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) en una cantidad de aproximadamente 30.000 U a aproximadamente 45.000 U, histidina en una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM, sorbitol en una concentración de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM, PS-20 en una concentración de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,04 % p/v; y metionina en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, en un pH de aproximadamente 5,5.

En algunas realizaciones, el producto farmacológico de la descripción descrito en la presente presentación comprende aproximadamente 120 mg/ml del anticuerpo anti-CD38 que comprende la HCDR1, la HCDR2, la HCDR3, la LCDR1, la LCDR2 y la LCDR3 de las id. de sec. n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 y/o la HC de la id. de sec. n.º 9 y la LC de la id. de sec. n.º 10, aproximadamente 10 mM de histidina, aproximadamente 300 mM de sorbitol, aproximadamente 1 mg/ml de metionina, aproximadamente 0,04 % de polisorbato 20, y aproximadamente 2000 U/ml de rHuPH20, un pH de 5,6.

En algunas realizaciones, el producto farmacológico es DARZALEX® (daratumumab).

En algunas realizaciones, el producto farmacológico es un biosimilar de DARZALEX® (daratumumab).

Método de tratamiento

La descripción también proporciona un método para tratar el mieloma múltiple en un sujeto que ha recibido al menos tres líneas de terapia anteriores incluyendo un inhibidor del proteosoma (PI) y un agente inmunomodulador o que es doblemente refractario al IP y el agente inmunomodulador, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del producto farmacológico de la descripción.

Los inhibidores del proteosoma ilustrativos incluyen VELCADE® (bortezomib), carfilzomib o ixazomib. En algunas realizaciones, el inhibidor del proteosoma es bortezomib. Los agentes inmunomoduladores ilustrativos incluyen ciclosporina, azatioprina, ácido micofenólico, micofenolato mofetilo, corticosteroides tales como prednisona, metotrexato, sales de oro, sulfasalazina, antipalúdicos, brequinar, leflunomida, mizoribina, 15-desoxispergualina, 6-mercaptopurina, ciclofosfamida, rapamicina, tacrolimus (FK-506), OKT3, globulina antitimocítica, timopentina, timosina-α y agentes similares.

En algunas realizaciones, el producto farmacológico se administra según la etiqueta del producto farmacológico.

La descripción también proporciona un método para tratar el mieloma múltiple en un sujeto que ha recibido al menos dos terapias anteriores incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteosoma, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del producto farmacológico de la descripción en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de pomalidomida y dexametasona. En algunas realizaciones, el producto farmacológico, pomalidomida y dexametasona se administran en dosificaciones indicadas en la etiqueta del producto farmacológico.

La descripción también proporciona un método para tratar el mieloma múltiple en un sujeto que ha recibido al menos una terapia anterior, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del producto farmacológico de la descripción en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de lenalidomina y dexametasona. En algunas realizaciones, el producto farmacológico, lenalidomida y dexametasona se administran en dosificaciones indicadas en la etiqueta del producto farmacológico.

La descripción también proporciona un método para tratar el mieloma múltiple en un sujeto que ha recibido al menos una terapia anterior, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del producto farmacológico de la descripción en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de bortezomib y dexametasona. En algunas realizaciones, el producto farmacológico, bortezomib y dexametasona se administran en dosificaciones indicadas en la etiqueta del producto farmacológico.

La descripción también proporciona un método para tratar el mieloma múltiple en un sujeto que no es apto para el trasplante autólogo de células madre, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del producto farmacológico de la descripción en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de bortezomib, melfalán y prednisona. En algunas realizaciones, el producto farmacológico, bortezomib, melfalán y prednisona se administran en dosificaciones indicadas en la etiqueta del producto farmacológico.

La descripción también proporciona un método para tratar el mieloma múltiple en un sujeto que no es apto para el trasplante autólogo de células madre, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del producto farmacológico de la descripción en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de lenalidomina y dexametasona. En algunas realizaciones, la lenalidomida y dexametasona se administran en dosificaciones indicadas en la etiqueta del producto farmacológico.

La descripción también proporciona un método para tratar el mieloma múltiple en un sujeto que ha recibido al menos una terapia anterior, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del producto farmacológico de la descripción en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de lenalidomina y dexametasona. En algunas realizaciones, el producto farmacológico, lenalidomida y dexametasona se administran en dosificaciones indicadas en la etiqueta del producto farmacológico.

En algunas realizaciones, el producto farmacológico se administra en una dosis de 16 mg/kg una vez a la semana durante las semanas 1-6, una vez cada tres semanas durante las semanas 7-54 y una vez cada cuatro semanas después de eso.

En algunas realizaciones, el producto farmacológico se administra en una dosis de 16 mg/kg una vez a la semana durante las semanas 1-8, una vez cada dos semanas durante las semanas 9-24 y una vez cada cuatro semanas después de eso.

En algunas realizaciones, el producto farmacológico se administra en una dosis de 16 mg/kg una vez a la semana durante las semanas 1-9, una vez cada tres semanas durante las semanas 10-24 y una vez cada cuatro semanas después de eso.

En algunas realizaciones, la pomalidomida se administra en 4 mg una vez al día por vía oral los días 1-21 en ciclos repetidos de 28 días y la dexametasona se administra 20 mg o 40 mg una vez a la semana por vía intravenosa.

En algunas realizaciones, la lenalidomina se administra en 25 mg una vez al día por vía oral los días 1-21 en ciclos repetidos de 28 días y la dexametasona se administra 20 mg o 40 mg una vez a la semana por vía intravenosa.

En algunas realizaciones, el bortezomib se administra mediante inyección subcutánea (SC) o infusión intravenosa (IV) en una dosis de 1,3 mg/m² de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas (días 1, 4, 8 y 11) en ciclos de tratamiento repetidos de 21 días durante un total de 8 ciclos y la dexametasona se administra 20 mg por vía oral los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de cada uno de los 8 ciclos de bortezomib.

En algunas realizaciones, el bortezomib se administra mediante inyección subcutánea (SC) en una dosis de 1,3 mg/m² de superficie corporal dos veces por semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas (ciclo 1; 8 dosis), seguido de administraciones de una vez a la semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas (ciclos 2-9; 4 dosis por ciclo), el melfalán se administra en 9 mg/m² los días 1 a 4 de los nueve ciclos de 6 semanas (ciclos 1-9) y la prednisona se administra por vía oral en 60 mg/m² los días 1 a 4 de los nueve ciclos de 6 semanas (ciclos 1-9).

La descripción también proporciona un método para tratar una neoplasia hematológica positiva para CD38 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del producto farmacológico de la descripción.

En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica positiva para CD38 es el mieloma múltiple, la leucemia linfoblástica aguda (LLA), el linfoma no de Hodgkin, el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés), el linfoma de Burkitt (BL, por sus siglas en inglés), el linfoma folicular (FL, por sus siglas en inglés) o el linfoma de células de manto (MCL, por sus siglas en inglés), la amiloidosis de cadena ligera, la leucemia mielógena (LMA), la macroglobulinemia de Waldenström, el mieloma múltiple latente (SMM, por sus siglas en inglés), la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS, por sus siglas en inglés), la glomerulonefritis membranoproliferativa, leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma de Burkitt.

Los ejemplos de linfomas no de Hodgkin de células B son la granulomatosis linfomatoide, el linfoma de efusión primaria, el linfoma intravascular de células B grandes, el linfoma mediastínico de células B grandes, las enfermedades de cadena pesada (incluyendo γ , μ y una enfermedad), los linfomas inducidos por la terapia con agentes inmunosupresores, tales como el linfoma inducido por ciclosporina y el linfoma inducido por metotrexato.

La descripción también proporciona un método para inhibir el crecimiento y/o la proliferación de una célula que expresa CD38, que comprende administrar al sujeto el producto farmacológico de la descripción descrito en la presente memoria.

En algunas realizaciones, la célula que expresa CD38 es una célula B, una célula plasmática, un monocito o una célula T. En algunas realizaciones, la célula que expresa CD38 está implicada en la patogénesis de un tumor o un trastorno

inmunitario. En algunas realizaciones, el trastorno inmunitario es un trastorno autoinmunitario. En algunas realizaciones, el trastorno inmunitario es la psoriasis, la artritis psoriásica, la dermatitis, la esclerodermia sistémica, la enfermedad intestinal inflamatoria (EII), la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, el síndrome de dificultad respiratoria, la meningitis, la encefalitis, la uveítis, la glomerulonefritis, el eccema, el asma, la aterosclerosis, la deficiencia de adhesión de los leucocitos, la esclerosis múltiple, el síndrome de Raynaud, el síndrome de Sjögren, la diabetes de inicio juvenil, la enfermedad de Reiter, enfermedad de Behcet, nefritis del complejo inmunitario, nefropatía por IgA, polineuropatías por IgM, trombocitopenias inmunomediadas, anemia hemolítica, miastenia grave, nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (AR), dermatitis atópica, pénfigo, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, granulomatosis de Wegener, síndrome de Omenn, insuficiencia renal crónica, mononucleosis infecciosa aguda, esclerosis múltiple, VIH y enfermedades asociadas al virus del herpes.

La descripción también proporciona un método para tratar un trastorno autoinmunitario en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del producto farmacológico de la descripción descrito en la presente memoria.

En algunas realizaciones, el trastorno autoinmunitario es el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren o la artritis reumatoide (AR).

Si bien se ha descrito la descripción en términos generales, las realizaciones de la descripción se describirán además en los siguientes ejemplos que no deben interpretarse como limitantes del alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo 1. Investigación de fabricación

Durante la fabricación de DARZALEX® (daratumumab), se identificó que algunos lotes estaban fuera de especificación (OOS) o fuera de tendencia (OOT) en términos de DARZALEX® (daratumumab), perfil de % de G1F. Se iniciaron investigaciones para identificar la causa raíz y, especialmente, el papel de las impurezas de metales traza tales como el manganeso (Mn) asociadas con las materias primas en la modulación del perfil de glicanos en DARZALEX® (daratumumab).

El estudio de caracterización de la materia prima se diseñó para evaluar la concentración de Mn en las materias primas de medio de polvo seco (DPM) y en las soluciones de medios hidratados asociadas con los lotes de fabricación de DARZALEX® (daratumumab). El principio activo DARZALEX® (daratumumab) se fabricó en un proceso de 11 etapas que consistió en un cultivo celular alimentado por lotes seguido de purificación con una serie de etapas de cromatografía, inactivación viral y filtración. La cantidad de Mn en las materias primas se evaluó usando ICP-MS con predigestión de muestras tanto de DPM como de medios hidratados usando ácido nítrico y peróxido. Las muestras de DARZALEX® (daratumumab) se evaluaron para determinar las cantidades relativas de % de G0F y % de G1F en la inactivación viral y neutralización (VIN, por sus siglas en inglés) o en la etapa de sustancia farmacológica (DS).

La concentración de Mn en el DPM se usó como una herramienta predictiva para estimar la concentración de Mn esperada en los medios hidratados basados en la contribución acumulada de Mn en los componentes clave en el DPM. La concentración del biorreactor de producción se calculó basada en la masa añadida por litro para los medios basales y de alimentación, seguida de una concentración ajustada basada en la concentración basal de Mn más la alimentación ajustada según la velocidad de alimentación.

Concentración de manganeso en medios hidratados: Solución de Mn prevista ($\mu\text{g/l} \sim \text{ppb}$) = $[(\text{Componente 1 (g/l)} * \text{Mn1 (ppb)}) + (\text{Componente 2 (g/l)} * \text{Mn2 (ppb)}) + \dots (\text{Componente n (g/l)} * \text{Mn n (ppb)})] / 1000$ Concentración de manganeso en biorreactor: ($\mu\text{g/l} \sim \text{ppb}$) = Mn basal (ppb) + (Alimentación de Mn (ppb) * Factor de alimentación).

La hidratación del DPM dio como resultado una dilución significativa de las concentraciones de manganeso en el medio líquido final. Como resultado de esta dilución, las concentraciones de Mn en los componentes del medio hidratado no estaban dentro del rango cuantitativo del ensayo de ICP-MS. Sin embargo, los resultados se usaron para la comprensión general y la confirmación de la relación cualitativa general de la concentración de Mn y la glicosilación y para el modelo del DPM. Se esperaba que las variaciones en estas mediciones de los medios hidratados fueran mayores que las de las mediciones en el DPM (que estaban dentro del rango cuantitativo).

Se obtuvieron datos de ICP-MS para los componentes en el DPM y % de G0F y % de G1F de DARZALEX® (daratumumab) para doce lotes de fabricación. La **Tabla 1** muestra el porcentaje de concentración total de G0F, G1F y manganeso y la concentración en los medios basales y de alimentación en los diversos lotes. Los datos demostraron que una concentración de Mn de aproximadamente 6,6 ppb o menos dio como resultado un patrón de glicosilación según especificación de DARZALEX® (daratumumab). La correlación entre la concentración de Mn en el DPM y el porcentaje de G0F y el porcentaje de G1F de DARZALEX® (daratumumab) se muestra en la **Figura 1** y la **Figura 2**, respectivamente, en varios lotes analizados. Los resultados demostraron una correlación de $R^2 = 0,904$ y $R^2 = 0,939$, respectivamente. Los lotes en la **Figura 1** y la **Figura 2** no son necesariamente los mismos que los que se muestran en la **Tabla 1**.

La **Figura 3** muestra la concentración calculada de Mn calculada en el DPM y el % de G0F de DARZALEX® (daratumumab) en lotes OOS, OOT y aprobados. La **Figura 4** muestra la concentración calculada de Mn calculada en el DPM y el % de G1F de DARZALEX® (daratumumab) en lotes OOS, OOT y aprobados.

5 Tabla 1.

	Lote	G0F (%)	G1F (%)	Medios basales de Mn (ppb)	Medios de alimentación de Mn (ppb)	Mn total (ppb)	Resumen de los resultados
10	16C0922	63	29	7,7	23,8	9	OOS
	16C0918	64	28	7,9	25,1	9,3	OOS
	16C0927	65	27	7,2	22,8	8,4	OOT (según especificación)
15	16C0913	66	26	6,2	18,9	7,2	Apto (CPV OOT)
	16C0942	67	26	5,8	11,5	6,4	Apto (CPV OOT)
	16C0943	67	25	5,9	13,4	6,6	Apto
	16C0917	68	22	4,4	12,5	5,1	Apto
20	16C0928	71	22	3,7	25,7	5,1	Apto
	L17C0901	71	21	3,9	11,5	4,5	Apto
	L17C0902	71	21	3,9	11,5	4,5	Apto
	L17C0903	72	20	3,8	11,3	4,4	Apto
25	L17C0904	73	20	3,8	11,3	4,4	Apto
	3101737	70	23	5	5,4	5,3	Apto
	3101738	70	23	5	5,4	5,3	Apto
	3101739	70	23	5	8,2	5,5	Apto
30	3101741	69	23	5	10,4	5,8	Apto
	3101742	69	24	5	10,4	5,6	Apto
	3101743	70	22	5,1	10,4	5,7	Apto
	3101744	70	22	5,1	10,4	5,7	Apto
35	3101745	70	22	5,2	10,5	5,8	Apto
	Valores de Mn calculados de las mediciones en el DPM. OOS: fuera de especificación; OOT: fuera de tendencia; CPV:						

La **Figura 5** muestra el % de G1F de DARZALEX® (daratumumab) dentro de los lotes de fabricación a lo largo del tiempo y la concentración de Mn contribuida por el medio basal o de alimentación en cada lote. Basado en estos datos, parecía que cuando la contribución total del Mn era superior a ~8,5 ppb (eje Y secundario), el % de G1F era OOT/OOS (>_ 26 %, eje Y primario). Cuando la contribución total de Mn estaba por debajo de ~6,5 ppb, el % de G1F siempre pasaba y estaba dentro de tendencia. Una concentración de Mn entre aproximadamente 2 ppb y 8 ppb dio como resultado DARZALEX® (daratumumab) con un contenido de % de G1F entre aproximadamente 15 % y 27 %.

Al analizar la causa raíz de los lotes OOS/OOT, se estableció una estrategia de control del proceso de metales traza que incluía la preselección de los componentes de los medios para el manganeso y, posteriormente, el monitoreo y/o la mezcla de los diversos medios. La estrategia de control del proceso fue exitosa para eliminar los lotes OOS/OOT de DARZALEX® (daratumumab). La **Figura 6** muestra la concentración total de Mn (ppb) antes, durante y después de la fabricación por lotes de OOS/OOT. La concentración de Mn en los lotes OOT/OOS estaba en el rango de aproximadamente 9-10,5 ppb mientras que los lotes anteriores o posteriores OOT/OOS tenían una concentración de Mn entre aproximadamente 5-8 ppb.

Métodos

55 Cuantificación de la composición de oligosacáridos

La composición de oligosacáridos de DARZALEX® (daratumumab) se determinó usando métodos estándar.

60 Espectrometría de masa con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS)

La ICP-MS se usó para cuantificar las concentraciones de metales traza en partes por mil millones (ppb, µg/litro) en los medios químicamente definidos usados para producir diferentes lotes de anticuerpos. En resumen, el método consistía en un procedimiento de digestión ácida para digerir fuentes ricas en carbono y convertirlas en dióxido de carbono y agua antes de que la muestra se inyecte en un instrumento de ICP-MS tal como la ICP-MS NexION® 350X (PerkinElmer). Las digestiones químicas húmedas utilizaron diferentes ácidos y agentes oxidantes. Las combinaciones preferidas incluyeron ácido nítrico (HNO₃), peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y ácido clorhídrico (HCl).

Se desarrolló específicamente un método de digestión para su uso en la determinación de las concentraciones de metales en medios químicamente definidos que podría adaptarse a muestras de medios secos en polvo o de medios hidratados (1 g de muestra = 1 ml de muestra hidratada).

Método de digestión

- Se añadió ~1 g de muestras secas ($\pm 0,5$ g, peso registrado en 0,001 g) o ~1 ml de muestras de solución ($\pm 0,5$ ml, peso registrado en 0,001 g) a los recipientes de digestión (en este momento también se añaden soluciones suplementadas aplicables)

- Se añadió 5,0 ml de 50 % v/v de HNO_3 (ácido nítrico) y 2,5 ml de H_2O_2 concentrado a las muestras y, después, los recipientes de digestión se tapan inmediatamente con vidrios de reloj de polipropileno - el H_2O_2 se añadió lentamente para evitar que la muestra burbujeara.

- las muestras se calentaron durante 30 minutos a 95°C ($\pm 5^\circ\text{C}$)

- las muestras se retiraron del fuego y se dejaron enfriar

- Se añadió 2,5 ml de HNO_3 concentrado y las muestras se calentaron durante 30 minutos a 95°C ($\pm 5^\circ\text{C}$). Si se generaron humos marrones, indicando la oxidación de la muestra por HNO_3 , la etapa se repitió una y otra vez hasta que la muestra no desprendiera humos marrones. La ausencia de humos marrones fue una indicación de oxidación completa por el HNO_3 .

- las muestras se retiraron del fuego y se dejaron enfriar

- Se añadió 2,5 ml de HNO_3 concentrado y 5 ml de HCl concentrado y las muestras se calentaron durante 2 horas a 95°C ($\pm 5^\circ\text{C}$).

- las muestras se retiraron del fuego y se dejaron enfriar

- el volumen total de muestras se llevó a 50 ml con agua desionizada (DIW) y después las muestras estuvieron listas para el análisis

Todo el calentamiento a 95°C ($\pm 5^\circ\text{C}$) se realizó a reflujo, sin hervir, con las muestras tapadas con vidrios de reloj de polipropileno, en un bloque caliente precalentado (p. ej., Hotblock®). Los viales de digestión se remojaron en 5 %/5 % v/v de HNO/HCl durante la noche y se enjuagaron tres veces con DIW antes de usar. Los vidrios de reloj de polipropileno se remojaron en 5 %/5 % v/v de HNO/HCl durante la noche y se enjuagaron tres veces con DIW antes de usar. Las puntas de plástico para pipeteo se enjuagan tres veces con reactivo antes de usar. Las muestras se analizaron mediante ICP-MS dentro de las 2 semanas de digestión. Los métodos también pueden adaptarse a procesos automatizados, por ejemplo, usando el sistema automatizado de digestión y proceso de elaboración Vulcan (Questron Technologies Corp.)

Reactivos y estándares usados: agua desionizada (DIW) evaluada para ver si está libre de metales, $> 18,0$ M Ω ; estándares suplementados de metales traza de las fuentes rastreables del NIST; HNO_3 concentrado, grado reactivo o superior, evaluado para metales; 50 % de solución de HNO_3 - 500 ml de DIW y 500 ml de HNO_3 añadidos lentamente, la solución puede conservarse durante 6 meses; HCl concentrado, grado reactivo o superior, evaluado para metales; H_2O_2 concentrado (30 % v/v), toda/o DIW, HNO_3 y HCL se evalúan regularmente para asegurar que no haya contaminación.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un anticuerpo IgG1 anti-CD38 expresado de un polinucleótido que codifica una región variable de la cadena pesada (VH) de la id. de sec. n.º 7 y una región variable de la cadena ligera (VL) de la id. de sec. n.º 8 que tiene un contenido de oligosacáridos G1F entre 15 % y 27 %, que comprende:

(A)

- i) preparar un medio de cultivo que comprenda entre 2 partes por mil millones (ppb) y 8,5 ppb de manganeso (Mn); y
 ii) controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 cultivando una célula huésped eucariótica que comprende el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en el medio de cultivo preparado en la etapa a), produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 expresado del polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre 15 % y 27 %;

o

(B)

- i) cultivar una célula huésped eucariótica que expresa el polinucleótido que codifica la VH de la id. de sec. n.º 7 y la VL de la id. de sec. n.º 8 en condiciones en las que se produce el anticuerpo anti-CD38; y
 ii) controlar el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 monitoreando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38 y regulando la concentración de Mn en el medio de cultivo durante la biosíntesis del anticuerpo anti-CD38, en donde la concentración de Mn en el medio de cultivo se regula para comprender entre 2 ppb y 8,5 ppb de Mn, produciendo de este modo el anticuerpo anti-CD38 que tiene el contenido de oligosacáridos G1F entre 15 % y 27 %.

2. Un método para producir un producto farmacológico que comprende:

- a) producir un anticuerpo IgG1 anti-CD38 según el método de la reivindicación 1 (A); y
 b) formular el anticuerpo anti-CD38 como un producto farmacológico.

3. El método de la reivindicación 2, en donde formular el producto farmacológico comprende formular el anticuerpo anti-CD38 de 20 mg/ml a 180 mg/ml con hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) en una cantidad de 30.000 U a 45.000 U, histidina en una concentración de 5 mM a 15 mM, sorbitol en una concentración de 100 mM a 300 mM, PS-20 a una concentración de 0,01 % p/v al 0,04 % p/v y metionina en una concentración de 1 mg/ml a 2 mg/ml, en un pH de 5,6.

4. El método de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en donde formular el producto farmacológico comprende formular el anticuerpo anti-CD38 a 120 mg/ml en 2.000 U/ml de hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), 5 mM a 15 mM de histidina, 100 mM a 300 mM de sorbitol, 0,01 % p/v a 0,04 % p/v de PS-20 y 1 mg/ml a 2 mg/ml de metionina, en un pH de 5,6.

5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde formular el producto farmacológico comprende formular el anticuerpo anti-CD38 a 20 mg/ml en 25 mM de ácido acético, 60 mM de cloruro de sodio, 140 mM de manitol y 0,04 % p/v de polisorbato-20 (PS-20); en pH 5,5.

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde preparar el medio de cultivo comprende medir la concentración de Mn en uno o más lotes de componentes de materia prima usados para preparar el medio de cultivo y seleccionar aquellos uno o más lotes de componentes de materia prima que en combinación contienen entre 2 ppb y 8,5 ppb de Mn.

7. El método de la reivindicación 6, en donde el medio de cultivo se prepara para comprender entre 4,0 ppb y 8,5 ppb de Mn; entre 4,0 ppb y 6,5 ppb de Mn; o, entre 5,0 ppb y 6,5 ppb Mn.

8. El método de la reivindicación 1(B), en donde el medio de cultivo se regula para comprender entre 4,0 ppb y 8,5 ppb de Mn; entre 4,0 ppb y 6,5 ppb de Mn; o entre 5,0 ppb y 6,5 ppb de Mn.

9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 es:

- a) entre 15 % y 25 %; o
 b) entre 21 % y 25 %.

10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde un contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está:

- a) entre 65 % y 74 %; o
- b) entre 68 % y 74 %.

11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde:

- a) el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre 15 % y 27 %, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre 65 % y 74 %, y el medio de cultivo se prepara o se regula para comprender entre 4,0 ppb y 8,5 ppb de Mn;
- b) el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre 15 % y 25 %, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre 68 % y 74 %, y el medio de cultivo se prepara o se regula para comprender entre 4,0 ppb y 6,5 ppb de Mn; o
- c) el contenido de oligosacáridos G1F del anticuerpo anti-CD38 está entre 21 % y 25 %, el contenido de oligosacáridos G0F del anticuerpo anti-CD38 está entre 68 % y 74 %, y el medio de cultivo se prepara o se regula para comprender entre 5,0 ppb y 6,5 ppb de Mn.

12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde:

- a) el medio de cultivo es un medio basal o un medio de alimentación; y/o
- b) cultivar comprende un cultivo alimentado por lotes o un cultivo por perfusión; y/o
- c) la célula eucariótica es una célula CHO, una célula PER.C6, una célula NS0, una célula Sp2/0 o una célula BHK; opcionalmente en donde la célula CHO es una célula CHO-K1, una célula CHO-DG44, una célula CHO-S o una célula CHO-DXB 11; y opcionalmente además en donde la célula CHO es deficiente en glutamina sintetasa (GS).

13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el método se realiza bajo condiciones que cumplen las GMP.

14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el anticuerpo anti-CD38:

- a) comprende una cadena pesada (HC) de id. de sec. n.º 9 y una cadena ligera (LC) de id. de sec. n.º 10; y/o
- b) es un biosimilar de daratumumab, en donde el biosimilar no incluye modificaciones menores en la secuencia de aminoácidos en comparación con el daratumumab.

Figura 1

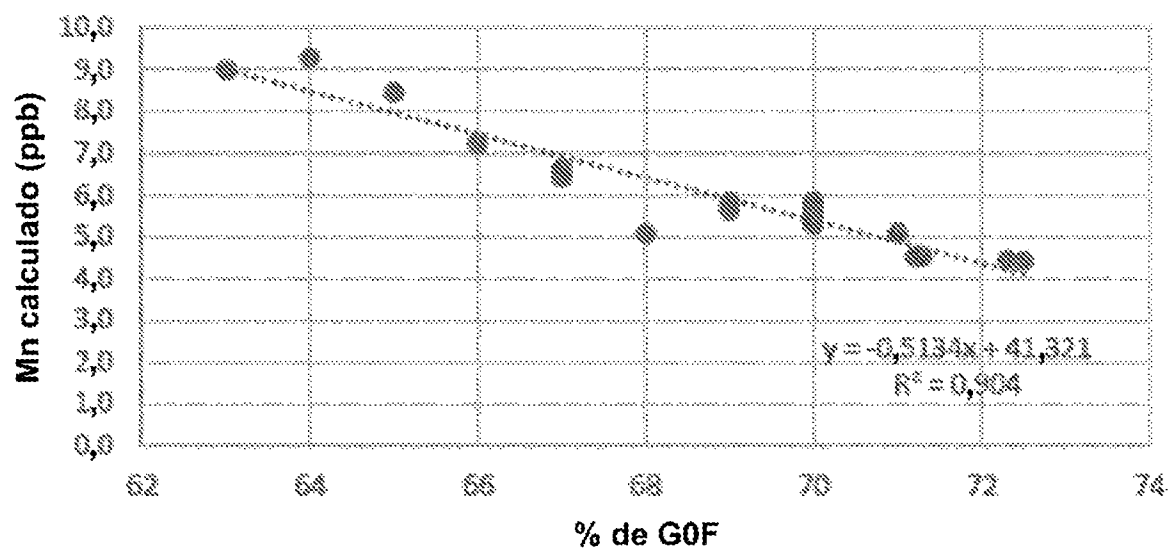


Figura 2

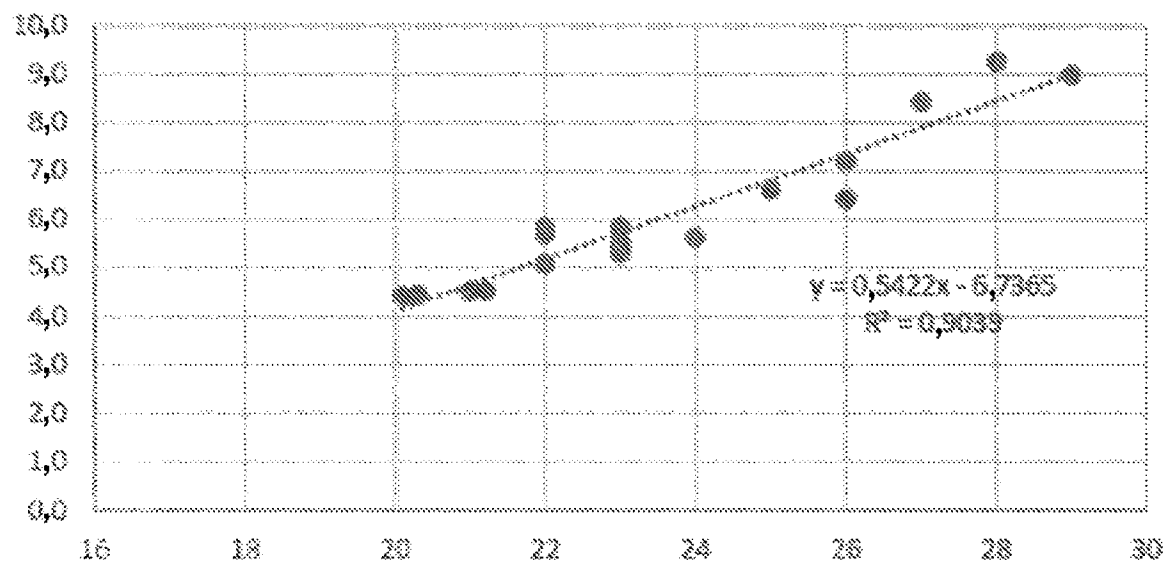


Figura 3

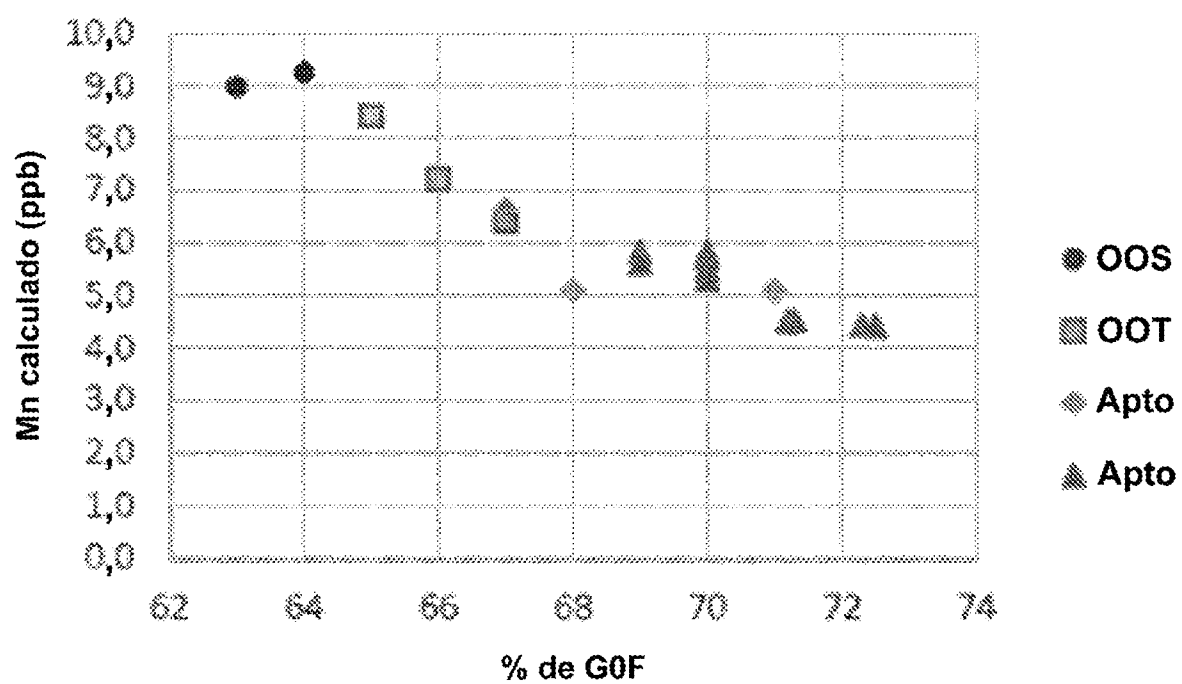


Figura 4

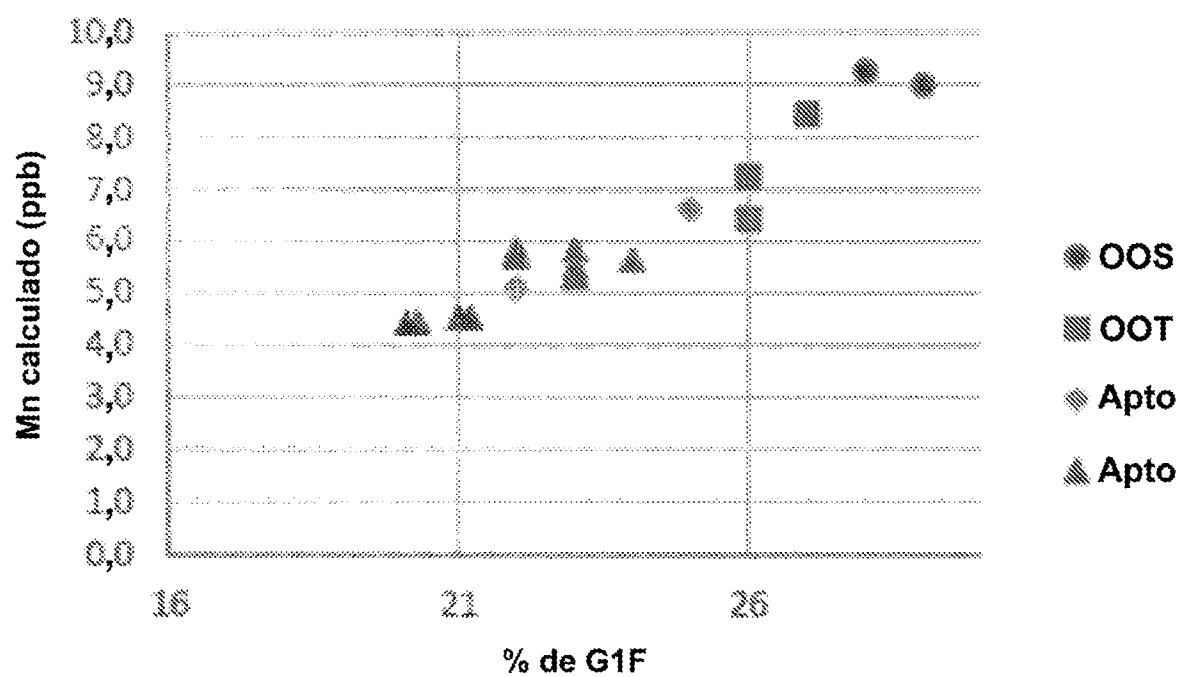


Figura 5

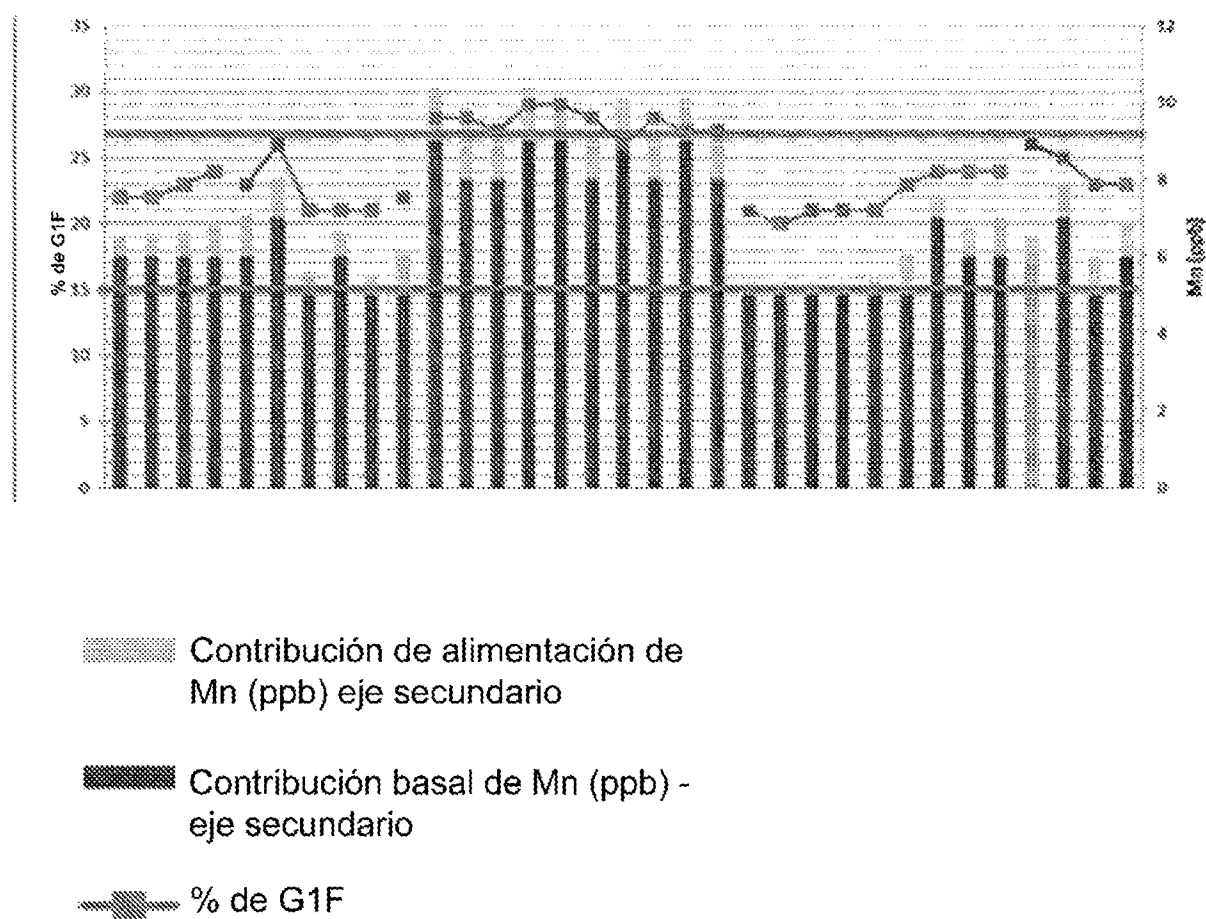


Figura 6

