

REIVINDICACIONES

1.- Una composición farmacéutica adecuada para infusión en una vena periférica en sujetos humanos, caracterizada porque comprende una suspensión de virus adeno-asociado recombinante (rAAV) de replicación deficiente en un regulador de pH de formulación, en donde: (a) el rAAV comprende un genoma de vector que comprende ITRs de AAV y una secuencia de ácido nucleico que codifica para un receptor de LDL humano (hLDLR) enlazado operablemente a un promotor específico del hígado, dicho genoma de vector empaquetado en una cápside de AAV8; (b) el regulador de pH de formulación comprende una solución acuosa de solución salina regulada en su pH con fosfato y un poloxámero; y (c) uno o más de: (i) el título de copias del genoma (GC) de rAAV que es de por lo menos 1×10^{13} GC/mL; (ii) el rAAV está por lo menos aproximadamente 95% libre de cápsides vacías según se determina por oqPCR o ddPCR; (iii) la relación de partículas vacías: llenas está entre 0:4 y 1:4; y (iv) una dosis de 5×10^{11} GC/kg de la suspensión de rAAV disminuye los niveles de colesterol en la referencia inicial en un modelo de ratón LDLR^{-/-}-Apobec^{-/-} con doble expresión bloqueada (ratón DKO) de hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH) en 25% a 75%.

2.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el rAAV es AAV8.TBG.hLDLR.

3.- La composición de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada además porque el regulador de pH de formulación es NaCl 180 mM, fosfato de sodio 10 mM, poloxámero 188 a 0.001%, pH 7.3.

4.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada además porque es adecuada para su uso en el tratamiento de un sujeto humano diagnosticado con hipercolesterolemia familiar (FH).

5.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada además porque la composición es administrable al sujeto humano a través de una vena periférica por la infusión de una suspensión de un virus adeno-asociado recombinante (rAAV) de replicación deficiente a una dosis de (a) por lo menos aproximadamente 5×10^{11} copias del genoma (GC)/kg o (b) 2.5×10^{12} copias del genoma (GC)/kg a 7.5×10^{12} copias del genoma (GC)/kg de peso corporal del sujeto humano, según se determina por oqPCR o ddPCR.

6.- La composición de conformidad con la reivindicación 4 o 5, caracterizada además porque el rAAV es AAV8.TBG.hLDLR.

7.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizada además porque el regulador de pH de formulación es NaCl 180 mM, fosfato de sodio 10 mM, poloxámero 188 a 0.001%, pH 7.3.

8.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, caracterizada además porque el sujeto ha sido diagnosticado con FH homocigótica (HoFH).

9.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, caracterizada además porque el sujeto ha sido diagnosticado con HF heterocigótica (HeFH).

10.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada además porque es adecuada para su uso en la reducción de uno o más de: LDL-colesterol, colesterol total y/o triglicéridos en ayuno en un sujeto humano, y/o la modificación de la tasa catabólica fraccional (FCR) de LDL apolipoproteína B (apoB) de la referencia inicial a un punto de tiempo seleccionado después de la administración de rAAV.

11.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada además porque la composición es administrable al sujeto humano a través de una vena periférica por la infusión de una suspensión de un virus adeno-asociado recombinante (rAAV) de replicación deficiente a una dosis de (a) por lo menos aproximadamente 5×10^{11} copias del genoma (GC)/kg o (b) 2.5×10^{12} copias del genoma (GC)/kg a 7.5×10^{12} copias del genoma (GC)/kg de peso corporal del sujeto humano, según se determina por oqPCR o ddPCR.

12.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada además porque dicho sujeto humano es co-tratado con uno o más de un inhibidor de la PCSK9; una estatina; niacina; ezetimiba o secuestrantes de ácidos biliares.

13.- Un método de tratamiento de un sujeto humano diagnosticado con hipercolesterolemia familiar (FH), caracterizado porque comprende administrar al sujeto humano a través de una vena periférica una infusión de una suspensión de un

virus adeno-asociado recombinante (rAAV) de replicación deficiente a una dosis de (a) por lo menos aproximadamente 5×10^{11} copias del genoma (GC)/kg o (b) 2.5×10^{12} copias del genoma (GC)/kg a 7.5×10^{12} copias del genoma (GC)/kg de peso corporal del sujeto humano, según se determina por oqPCR o ddPCR, en donde (a) el rAAV comprende un genoma de vector que comprende ITRs de AAV y una secuencia de ácido nucleico que codifica para un receptor de LDL humano de tipo silvestre (hLDLR) enlazado operablemente a un promotor específico del hígado, dicho genoma del vector empacado en una cápside de AAV8, y (b) la suspensión de rAAV tiene una potencia tal que una dosis de 5×10^{11} GC/kg administrada a un modelo de ratón LDLR^{-/-}-Apobec^{-/-} con doble expresión bloqueada (ratón DKO) de HoFH disminuye los niveles de colesterol en la referencia inicial en el ratón DKO en 25% a 75%; y (c) uno o más de: (i) el rAAV está por lo menos aproximadamente 95% libre de cápsides vacías, según lo determinado por oqPCR o ddPCR; y (ii) la relación de partículas vacías: llenas de rAAV está entre 0:4 y 1:4.

14.- El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque el rAAV es AAV8.TBG.hLDLR.

15.- El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque el regulador de pH de formulación es NaCl 180 mM, fosfato de sodio 10 mM, poloxámero 188 a 0.001%, pH 7.3.

16.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, caracterizado además porque el sujeto ha sido diagnosticado con FH homocigótica (HoFH).

17.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, caracterizado además porque el sujeto ha sido diagnosticado con HF heterocigótica (HeFH).

18.- Un método para reducir uno o más de: LDL-colesterol, colesterol total y/o triglicéridos en ayuno en un sujeto humano, y/o para modificar la tasa catabólica fraccional (FCR) de LDL apolipoproteína B (apoB) de la referencia inicial a un punto de tiempo seleccionado después de la administración de rAAV, dicho método caracterizado porque comprende administrar al sujeto humano a través de una vena periférica por la infusión de una suspensión de virus adeno-asociado recombinante (rAAV) de replicación deficiente, una dosis de (a) por lo menos aproximadamente 5×10^{11} copias del genoma/kg o (b) 2.5×10^{12} copias del genoma

(GC)/kg a 7.5×10^{12} copias del genoma (GC)/kg de peso corporal del sujeto humano, según se determina por oqPCR o ddPCR.

19.- El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque dicho sujeto humano es co-tratado con uno o más de un inhibidor de la PCSK9; una estatina; niacina; ezetimiba o secuestrantes de ácidos biliares.