

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una formulación farmacéutica que comprende:
 - (a) una población de moléculas de α -glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA), en donde las moléculas de rhGAA se expresan en células de ovario de hámster chino (CHO), en donde el 40% - 60% de los N-glicanos en las moléculas de rhGAA son N-glicanos de tipo complejo y, en el que las moléculas de rhGAA comprenden 3,0-5,0 restos de manosa-6-fosfato (M6P) por mol de rhGAA;
 - (b) un tampón de citrato; y
 - (c) al menos un excipiente,en donde la formulación tiene un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 7,0.
2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde las moléculas de rhGAA comprenden el primer, segundo, tercero, cuarto, quinto, sexto y séptimo sitios potenciales de N-glicosilación en los aminoácidos correspondientes a N84, N177, N334, N414, N596, N826, y N869 de la SEQ ID NO: 2, respectivamente, y en donde al menos el 50% de las moléculas de rhGAA comprenden un glicano que contiene bismanosa-6-fosfato (bis-M6P) en el primer sitio potencial de N-glicosilación.
3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la rhGAA está presente en una concentración de aproximadamente 5 mg/mL a 50 mg/mL, opcionalmente de aproximadamente 15 mg/mL.
4. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la formulación tiene un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,0, opcionalmente de aproximadamente 6,0.
5. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el amortiguador de citrato comprende una sal de potasio, sodio o amonio.
6. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el al menos un excipiente comprende manitol y/o polisorbato 80.
7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 6, en donde el manitol está presente en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL a aproximadamente 50 mg/mL.
8. La formulación farmacéutica de la reivindicación 6, en donde el polisorbato 80 está presente en una concentración de aproximadamente 0,2 mg/mL a aproximadamente 0,5 mg/mL.

9. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en donde el manitol está presente en una concentración de aproximadamente 20 mg/mL y el polisorbato 80 está presente en una concentración de aproximadamente 0,5 mg/mL.
10. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que además comprende
 - (d) un agente alcalinizante, y / o
 - (e) un agente acidificante,en donde el agente alcalinizante y el agente acidificante están presentes en cantidades suficientes para mantener la formulación farmacéutica a un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0.
11. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde las moléculas de rhGAA comprenden al menos 4 moles de ácido siálico por mol de rhGAA.
12. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde:
 - (a) al menos el 30% de las moléculas de rhGAA comprenden una unidad de N-glicano que lleva mono-M6P en el segundo sitio potencial de N-glicosilación;
 - (b) al menos el 30% de las moléculas de rhGAA comprenden una unidad de N-glicano que lleva bis-M6P en el cuarto sitio potencial de N-glicosilación;
 - o
 - (c) al menos el 20% de las moléculas de rhGAA comprenden una unidad de N-glicano que lleva mono-M6P en el cuarto sitio potencial de N-glicosilación.
13. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la formulación farmacéutica consiste esencialmente en:
 - (a) la población de moléculas de rhGAA;
 - (b) citrato de sodio;
 - (c) monohidrato de ácido cítrico;
 - (d) manitol;
 - (e) polisorbato 80;
 - (f) agua;
 - (g) opcionalmente, un agente acidificante; y
 - (h) opcionalmente, un agente alcalinizante,en donde la formulación tiene un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0.

14. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la formulación farmacéutica consiste esencialmente en:
 - (a) la población de moléculas de rhGAA, presente en una concentración de aproximadamente 15 mg/mL;
 - (b) tampón de citrato de sodio, presente en una concentración de aproximadamente 25 mM;
 - (c) manitol, presente en una concentración de aproximadamente 20 mg/mL;
 - (d) polisorbato 80, presente en una concentración de aproximadamente 0,5 mg/mL;
 - (e) agua;
 - (f) opcionalmente, un agente acidificante; y
 - (g) opcionalmente, un agente alcalinizante,en donde la formulación tiene un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0.
15. Una composición farmacéutica que comprende la formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la formulación farmacéutica está liofilizada.
16. Un método para preparar la formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, el método que comprende:
 - (a) preparar una solución que comprende al menos un amortiguador, al menos un excipiente y la población de moléculas de rhGAA;
 - (b) opcionalmente ajustar el pH de la solución; y
 - (c) opcionalmente agregar agua adicional a la solución.
17. El método de la reivindicación 16, que además comprende filtrar la solución.
18. El método de la reivindicación 15 o la reivindicación 16, que además comprende almacenar la solución.
19. Un método para preparar una composición farmacéutica, el método que comprende la liofilización de la formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14.