

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una formulación de vacuna tetravalente que incluye los cuatro serotipos del virus del dengue, incluyendo un virus de dengue-2 atenuado, vivo, y quimeras de dengue-2/1, dengue-2/3 y dengue-2/4;
en donde el virus del dengue-2 está en la forma de la variante DEN-2 PDK-53 derivada de DENV-2 16681 con una mutación triple en NS1-53, en 5'-NC-57 y en NS3-250 de modo que la posición del aminoácido 250 de la proteína NS3 contiene un residuo de valina, y en el que las quimeras tienen dicho genoma DEN-2 PDK-53 como columna vertebral viral y uno o más genes de proteínas estructurales que codifican cápside, premembrana/membrana o envoltura de dicho genoma DEN-2 PDK-53 o combinaciones de los mismos reemplazadas con uno o más genes de proteínas estructurales correspondientes de DEN-1, DEN-3 o DEN-4, y
en donde
una concentración del serotipo del virus de dengue-2 atenuado, vivo, en la composición es al menos la mitad de una unidad logarítmica formadora de placa (PFU) menor que la log PFU de más de uno de los otros serotipos del virus del dengue o
una concentración de la quimera de dengue-2/3 es al menos la mitad de un log mayor en términos de PFU que el serotipo del virus de dengue-2 en la formulación de vacuna tetravalente.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1,
en donde la quimera de dengue-2/1 tiene dos mutaciones adicionales tales que la posición de aminoácido 116 de la proteína NS2A contiene un residuo de leucina y la posición de aminoácido 92 de la proteína NS2B contiene un residuo de ácido aspártico,
en donde el virus del dengue-2 tiene dos mutaciones adicionales tales que la posición de aminoácido 52 de la proteína prM contiene un residuo de ácido glutámico y la posición de aminoácido 412 de la proteína NS5 contiene un residuo de valina,
en donde la quimera de dengue-2/3 tiene dicho genoma DEN-2 PDK-53 como columna vertebral viral y tiene el gen prM-E (nt-457 a -2373) de dicho genoma DEN-2 PDK-53 reemplazado con el correspondiente gen prM-E del DEN-3 16562 de tipo natural y en el que dicha quimera de dengue-2/3 tiene

una mutación adicional en dicho gen prM-E correspondiente del DEN-3 16562 de tipo natural de manera que la posición de aminoácido 223 de la proteína E contiene un residuo de serina, y
en donde la quimera de dengue-2/4 tiene dos mutaciones adicionales tales que la posición de aminoácido 66 de la proteína NS2A contiene un residuo de glicina y la posición de aminoácido 21 de la proteína NS4A contiene un residuo de valina y en donde la quimera de dengue-2/4 es un genotipo mixto con respecto a la posición de aminoácido 99 de la proteína NS2A que contiene una arginina o un residuo de lisina.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2,
en donde la quimera de dengue-2/1 tiene dicho genoma DEN-2 PDK-53 como columna vertebral viral y tiene el gen prM-E (nt-457 a -2379) de dicho genoma DEN-2 PDK-53 reemplazado con el correspondiente gen prM-E de DEN-1 16007 de tipo natural,
en donde la quimera de dengue-2/3 tiene dicho genoma DEN-2 PDK-53 como columna vertebral viral y tiene el gen prM-E (nt-457 a -2373) de dicho genoma DEN-2 PDK-53 reemplazado con el correspondiente gen prM-E de DEN-3 16562 de tipo natural, y
en donde la quimera de dengue-2/4 tiene dicho genoma DEN-2 PDK-53 como columna vertebral viral y tiene el gen prM-E (nt-457 a -2379) de dicho DEN-2 PDK-53 reemplazado con el correspondiente gen prM-E de DEN-4 1036 de tipo natural.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la relación de la quimera de dengue-2/1, al serotipo del virus de dengue-2 atenuado, vivo, a la quimera de dengue-2/3, a la quimera de dengue-2/4 es 4:4:5:5 unidades logarítmicas formadoras de placa (PFU).
5. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la relación de la quimera de dengue-2/1, al serotipo del virus de dengue-2 atenuado, vivo, a la quimera de dengue-2/3, a la quimera de dengue-2/4 es 5:4:5:5 log PFU.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende al menos uno de:

la quimera de dengue-2/1 que tiene una concentración de $1,0 \times 10^3$ a 5×10^5 PFU;

el serotipo del virus de dengue-2 atenuado, vivo, que tiene una concentración de $1,0 \times 10^3$ a 5×10^5 PFU;

la quimera de dengue-2/3 que tiene una concentración de $5,0 \times 10^3$ a 5×10^5 PFU; y

la quimera de dengue-2/4 que tiene una concentración de $1,0 \times 10^4$ a 5×10^6 PFU.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende $2,5 \times 10^4$ PFU del dengue-2/1, $6,3 \times 10^3$ PFU del dengue-2 atenuado, vivo, $3,2 \times 10^4$ PFU de la quimera de dengue-2/3 y $4,0 \times 10^5$ PFU de la quimera de dengue-2/4.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende además un amortiguador estabilizante para reducir la degradación de los virus del dengue.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el amortiguador estabilizante comprende trehalosa y albúmina y opcionalmente, poloxámero 407.