

REIVINDICACIONES

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 que contienen una o más galactosa y/o unidades de ácido siálico y, en donde las moléculas de rhGAA comprenden 3,0-5,0 mol de restos de manosa-6-fosfato (M6P) por mol de rhGAA;

(b) un tampón de citrato; y

(c) un excipiente seleccionado del grupo que consiste de manitol y polisorbato 80, o combinación de los mismos,

en donde la formulación tiene un pH de 5,0 a 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 del 50% al 95% 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 5 mg/mL a 50 mg/mL.

4. La formulación farmacéutica de la reivindicación 3, en donde la rhGAA está presente en una concentración de 15 mg/mL.

5. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la formulación tiene un pH de 5,5 a 7,0.

6. La formulación farmacéutica de la reivindicación 5, en donde la formulación tiene un pH de 6,0.

7. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el amortiguador de citrato comprende una sal de potasio, sodio o amonio.

8. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende manitol en una concentración de 10 mg/mL a 50 mg/mL.

9. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende el polisorbato 80 en una concentración de 0,2 mg/mL a 0,5 mg/mL.

10. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende manitol en una concentración de 20 mg/mL y polisorbato 80 en una concentración de 0,5 mg/mL.

11. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que además comprende

- (d) un agente alcalinizante, y/o
- (e) un agente acidificante que no es ácido cítrico,

en donde el agente alcalinizante y el agente acidificante están presentes en cantidades suficientes para mantener la formulación farmacéutica a un pH de 5,0 a 6,0.

12. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde las moléculas de rhGAA comprenden 4 a 8 moles de ácido siálico por mol de rhGAA.

13. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde:

(a) de 30% a 95% de las moléculas de rhGAA comprenden una unidad de N-glicano que lleva mono-M6P en el segundo sitio potencial de N-glicosilación;

(b) de 30% a 95% 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) de 20% a 95% de las moléculas de rhGAA comprenden una unidad de N-glicano que lleva mono-M6P en el cuarto sitio potencial de N-glicosilación.

14. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la formulación farmacéutica consiste esencialmente de:

- (a) la población de moléculas de rhGAA;
- (b) citrato de sodio;
- (c) monohidrato de ácido cítrico;
- (d) manitol;
- (e) polisorbato 80;
- (f) agua;
- (g) un agente acidificante que no es ácido cítrico; y
- (h) un agente alcalinizante;

en donde la formulación tiene un pH de 5,0 a 6,0.

15. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la formulación farmacéutica consiste esencialmente en:

(a) la población de moléculas de rhGAA, presente en una concentración de 15 mg/mL;

(b) tampón de citrato de sodio, presente en una concentración de 25 mM;

- (c) manitol, presente en una concentración de 20 mg/mL;
- (d) polisorbato 80, presente en una concentración de 0,5 mg/mL;
- (e) agua;
- (f) un agente acidificante que no es ácido cítrico; y
- (g) un agente alcalinizante;

en donde la formulación tiene un pH de 5,0 a 6,0.

16. Una composición farmacéutica que comprende la formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde la formulación farmacéutica está liofilizada.

17. Un método para preparar la formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, el método que comprende:

- (a) preparar una solución que comprende el amortiguador de citrato, un excipiente y la población de moléculas de rhGAA;
- (b) ajustar el pH de la solución; y
- (c) agregar agua adicional a la solución.

18. El método de la reivindicación 17, que además comprende filtrar la solución.

19. El método de la reivindicación 17 o la reivindicación 18, que además comprende almacenar la solución.

20. Un método para preparar una composición farmacéutica, el método que comprende la liofilización de la formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1- 15.