

REIVINDICACIONES

1. Una composición acuosa que comprende un virus adenoasociado (AAV) y una formulación amortiguadora, caracterizada porque comprende:

(i) de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 100 mM de agente estabilizador;

(ii) de aproximadamente 0 mM a aproximadamente 250 mM de sal farmacéuticamente aceptable;

(iii) de aproximadamente 0.0001% (p/p) a aproximadamente 0.01% (p/p) de tensioactivo no iónico; y

(iv) agua;

en donde la composición no comprende azúcar, alcohol de azúcar, o una combinación de los mismos.

2. La composición de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada porque la composición tiene un pH de aproximadamente 6.9 a aproximadamente 7.7, opcionalmente, aproximadamente 7.0 o aproximadamente 7.4.

3. La composición de conformidad con la Reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el agente estabilizador es L-histidina, opcionalmente comprende aproximadamente 30 mM a aproximadamente 75 mM, aproximadamente 25 mM a aproximadamente 75 mM o aproximadamente 40 mM a aproximadamente 60 mM de L-histidina.

4. La composición de conformidad con la Reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el agente estabilizador es citrato de sodio.

5. La composición de conformidad con la Reivindicación 4, caracterizada porque comprende 1 mM a 20 mM, 1 mM a 15 mM, o 5 mM a 15 mM de citrato de sodio.

6. La composición de conformidad con la Reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el agente estabilizador es bicarbonato de sodio.

7. La composición de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-6, caracterizada porque la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio, una sal de amonio o una sal de potasio, opcionalmente comprende aproximadamente 30 mM a

aproximadamente 100 mM, aproximadamente 100 mM a aproximadamente 250 mM, aproximadamente 150 mM a aproximadamente 200 mM, aproximadamente 125 mM a aproximadamente 175 mM o aproximadamente 150 mM a aproximadamente 160 mM de cloruro de sodio.

8. La composición de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, caracterizada porque

- (i) el tensioactivo no iónico es PS80, y/o
- (ii) el tensioactivo no iónico comprende aproximadamente 0.0005% a aproximadamente 0.006% (p/p), aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.005% (p/p) o aproximadamente 0.002% a aproximadamente 0.004% (p/p) de PS80.

9. La composición de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, caracterizada porque no comprende glicina.

10. La composición de conformidad con la Reivindicación 1, que comprende un virus adenoasociado (AAV) y una formulación amortiguadora, caracterizada porque comprende:

- (i) aproximadamente 50 mM de L-histidina,
- (ii) aproximadamente 154 mM de cloruro de sodio,
- (iii) aproximadamente 0.003% (p/p) de Polisorbato 80 (PS80), y
- (iv) agua.

11. La composición acuosa de conformidad con la Reivindicación 1 que comprende un virus adenoasociado (AAV) y una formulación amortiguadora, caracterizada porque comprende:

- (i) de aproximadamente 0.5 mM a aproximadamente 30 mM de agente estabilizador;
- (ii) de aproximadamente 0 mM a aproximadamente 250 mM de sal farmacéuticamente aceptable;
- (iii) de aproximadamente 0.0001% (p/p) a aproximadamente 0.01% (p/p) de tensioactivo no iónico; y
- (iv) agua.

12. La composición de conformidad con la Reivindicación 11, caracterizada porque la composición tiene un pH de aproximadamente 6.9 a aproximadamente 7.7, opcionalmente, aproximadamente 7.0 o aproximadamente 7.4.
13. La composición de conformidad con la Reivindicación 11 o 12, caracterizada porque el agente estabilizador es citrato de sodio, opcionalmente comprende aproximadamente 1 mM a aproximadamente 20 mM, aproximadamente 1 mM a aproximadamente 15 mM, o aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM de citrato de sodio.
14. La composición de conformidad con la Reivindicación 11 o 12, caracterizada porque el agente estabilizador es bicarbonato de sodio.
15. La composición de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 11-14, caracterizada porque la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio, una sal de amonio o una sal de potasio, opcionalmente comprende aproximadamente 30 mM a aproximadamente 100 mM, aproximadamente 100 mM a aproximadamente 250 mM, aproximadamente 150 mM a aproximadamente 200 mM, aproximadamente 125 mM a aproximadamente 175 mM o aproximadamente 140 mM a aproximadamente 160 mM de cloruro de sodio.
16. La composición de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 11-15, caracterizada porque el tensioactivo no iónico es PS80, o porque el tensioactivo no iónico comprende aproximadamente 0.0005% a aproximadamente 0.006% (p/p), aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.005% (p/p) o aproximadamente 0.002% a aproximadamente 0.004% (p/p) de PS80.
17. La composición de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 11-16, caracterizada porque la composición no comprende glicina.
18. La composición de conformidad con la Reivindicación 11 que comprende un virus adenoasociado (AAV) y una formulación amortiguadora, caracterizada porque comprende:
- (i) aproximadamente 10 mM de citrato de sodio,
 - (ii) aproximadamente 150 mM de cloruro de sodio,
 - (iii) aproximadamente 0.003% (p/p) de Polisorbato 80 (PS80); y

(iv) agua.

19. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el AAV es

(i) un AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9 o AAV10;

(ii) un AAV8;

(iii) un AAV9;

(iv) un AAV6;

(v) genéticamente modificado, en donde las modificaciones genéticas comprenden insertar ligandos peptídicos, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, MHC y/o receptores en la cápside viral; y/o

(vi) químicamente modificado, en donde las modificaciones químicas comprenden alterar la carga, la polaridad, la hidrofobicidad y el potencial de enlace de hidrógeno dentro de los dominios de unión al receptor en las cápsides de AAV.

20. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición tiene una osmolalidad de 200 a 400 mOsmol/kg.

21. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición es líquida.

22. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición está liofilizada.

23. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición está presente en un recipiente de dosis unitaria, opcionalmente caracterizada porque el recipiente de dosis unitaria es un vial, caracterizada porque el vial opcionalmente es un vial de vidrio sellado.

24. Una composición liofilizada estable al almacenamiento, caracterizada porque está deshidratada y es capaz de formar la composición de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-23 reconstituyendo la composición liofilizada estable al almacenamiento con diluyente, opcionalmente caracterizada porque la reconstitución comprende combinar la composición liofilizada estable al almacenamiento con agua para inyección (WFI).

25. Un método para preparar una composición acuosa de conformidad con la Reivindicación 1 que comprende virus adenoasociado (AAV), caracterizado porque comprende: a) combinar L-histidina, Polisorbato 80 (PS80), agua y cloruro de sodio a una concentración de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 100 mM L-histidina, aproximadamente 0 mM a aproximadamente 250 mM de cloruro de sodio y aproximadamente 0.0001% (p/p) a aproximadamente 0.01% (p/p) de Polisorbato 80 (PS80), y b) agregar AAV, obteniendo así una composición que comprende AAV.

26. Un método para preparar una composición acuosa de conformidad con la Reivindicación 1 que comprende un virus adenoasociado (AAV), caracterizado porque comprende: a) combinar citrato de sodio, Polisorbato 80 (PS80), agua y cloruro de sodio a una concentración de aproximadamente 0.5 mM a aproximadamente 30 mM de citrato de sodio, aproximadamente 0 mM a aproximadamente 250 mM de cloruro de sodio, aproximadamente 0.0001% (p/p) a aproximadamente 0.01% (p/p) de Polisorbato 80 (PS80), y b) añadir AAV, obteniendo así una composición que comprende AAV.

27. Un método para almacenar de forma estable una composición que comprende un AAV, caracterizado porque comprende combinar el agente estabilizador, la sal farmacéuticamente aceptable, el tensioactivo no iónico y opcionalmente el azúcar, alcohol de azúcar o combinaciones de los mismos de la composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 24.

28. Un método para preparar una composición de AAV liofilizada de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-23, de una manera suficiente para producir una composición de AAV liofilizada estable al almacenamiento.

29. El método de conformidad con la Reivindicación 28, caracterizado porque el método comprende introducir una composición de concentrado acuoso en un recipiente de dosis unitaria y liofilizar la composición de concentrado acuoso en el recipiente de dosis unitaria, opcionalmente caracterizado porque el recipiente de dosis unitaria es un vial.

30. El método de conformidad con la Reivindicación 29, caracterizado porque comprende además sellar la composición liofilizada en el recipiente de dosis unitaria.

31. La composición de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-24, o el método de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 25-30, caracterizados porque:

(i) el AAV tiene un título que es estable cuando se almacena en un intervalo de temperatura de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 40 °C durante al menos 6 meses;

(ii) el AAV tiene un título que es estable cuando se almacena en un intervalo de temperatura de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 25 °C durante al menos 6 meses;

(iii) el AAV tiene un título que es estable cuando se almacena en un intervalo de temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 18 °C durante al menos 6 meses;

(iv) el AAV tiene un título que es estable cuando se almacena en un intervalo de temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 4 °C durante al menos al menos 6 meses;

(v) el AAV tiene un título que es estable cuando se almacena en un intervalo de temperatura de aproximadamente 4 °C a aproximadamente 40 °C durante al menos al menos 6 meses;

(vi) el AAV tiene un título que es estable cuando se almacena en un intervalo de temperatura de aproximadamente 4 °C a aproximadamente 25 °C durante al menos al menos 6 meses; y/o

(vii) el AAV tiene un título que es estable cuando se almacena en un intervalo de temperatura de aproximadamente 4 °C a aproximadamente 18 °C durante al menos 6 meses.