

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
 - (a) una proteína quimérica que comprende una primera cadena polipeptídica que comprende una proteína de Factor VIII ("FVIII") y una primera región constante de inmunoglobulina ("Ig") o una porción de la misma, y una segunda cadena polipeptídica que comprende una proteína de Factor de von Willebrand ("VWF") y una segunda región constante de Ig o una porción de la misma;
 - (b) sacarosa;
 - (c) histidina;
 - (d) arginina;
 - (e) cloruro de calcio; y
 - (f) un poloxámero.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica comprende sacarosa de aproximadamente 1% (p/v) a aproximadamente 7,5% (p/v).
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en donde la composición farmacéutica comprende sacarosa de aproximadamente 1% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v).
4. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el poloxámero es poloxámero 188 (P188).
5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la composición farmacéutica comprende histidina de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM.
6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la composición farmacéutica comprende arginina de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 300 mM.
7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la composición farmacéutica comprende cloruro de calcio de aproximadamente 2,5 mM a aproximadamente 10 mM.

8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la composición farmacéutica comprende poloxámero 188 (P188) de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 1,0% (p/v).
9. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la composición farmacéutica comprende:
- (a) sacarosa de aproximadamente 1% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v);
 - (b) histidina de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM;
 - (c) arginina de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 300 mM;
 - (d) cloruro de calcio de aproximadamente 2,5 mM a aproximadamente 10 mM; y
 - (e) poloxámero 188 de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 1,0% (p/v).
10. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la composición farmacéutica comprende:
- (a) sacarosa a aproximadamente 5% (p/v)
 - (b) histidina aproximadamente 10 mM;
 - (c) arginina aproximadamente 250 mM;
 - (d) cloruro de calcio aproximadamente 5 mM; y
 - (e) poloxámero 188 a aproximadamente 0,1% (p/v).
11. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la composición farmacéutica comprende:
- (a) sacarosa a aproximadamente 5% (p/v)
 - (b) L-histidina aproximadamente 10 mM;
 - (c) L-arginina-HCl aproximadamente 250 mM;
 - (d) cloruro de calcio aproximadamente 5 mM; y
 - (e) poloxámero 188 a aproximadamente 0,1% (p/v).
12. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la composición farmacéutica comprende:
- (a) sacarosa a aproximadamente 1% (p/v);
 - (b) histidina aproximadamente 10 mM;
 - (c) arginina aproximadamente 250 mM;
 - (d) cloruro de calcio aproximadamente 5 mM; y

- (e) poloxámero 188 a aproximadamente 0,1% (p/v).
13. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la composición farmacéutica comprende:
- (a) sacarosa a aproximadamente 1% (p/v);
 - (b) L-histidina aproximadamente 10 mM;
 - (c) L-arginina-HCl aproximadamente 250 mM;
 - (d) cloruro de calcio aproximadamente 5 mM; y
 - (e) poloxámero 188 a aproximadamente 0,1% (p/v).
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica comprende:
- (a) de 10 mg/mL a 60 mg/mL de sacarosa;
 - (b) de 1,5 mg/mL a 2,0 mg/mL de L-histidina;
 - (c) de 40 mg/mL a 70 mg/mL de L-arginina-HCl;
 - (d) de 0,4 mg/mL a 0,9 mg/mL de cloruro de calcio; y
 - (e) de 0,6 mg/mL a 1,6 mg/mL de poloxámero 188.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica comprende:
- (a) 56,12 mg/ml de sacarosa;
 - (b) 1,74 mg/ml de L-histidina;
 - (c) 59,11 mg/ml de L-arginina-HCl;
 - (d) 0,82 mg/ml de dihidrato de cloruro de calcio; y
 - (e) 1,12 mg/ml de poloxámero 188.
16. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 14-15, en donde la composición farmacéutica comprende:
- (a) 56,12 mg/ml de sacarosa;
 - (b) 1,74 mg/ml de L-histidina;
 - (c) 59,11 mg/ml de L-arginina-HCl;
 - (d) 0,62 mg/ml de cloruro de calcio; y
 - (e) 1,12 mg/ml de poloxámero 188.
17. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica comprende:

- (a) 11,23 mg/ml de sacarosa;
- (b) 1,74 mg/ml de L-histidina;
- (c) 59,11 mg/ml de L-arginina-HCl;
- (d) 0,82 mg/ml de dihidrato de cloruro de calcio; y
- (e) 1,12 mg/ml de poloxámero 188.

18. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 17-18, en donde la composición farmacéutica comprende:

- (a) 11,23 mg/ml de sacarosa;
- (b) 1,74 mg/ml de L-histidina;
- (c) 59,11 mg/ml de L-arginina-HCl;
- (d) 0,62 mg/ml de cloruro de calcio; y
- (e) 1,12 mg/ml de poloxámero 188.

19. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica comprende:

- (a) aproximadamente 50 mg/mL de sacarosa;
- (b) aproximadamente 1,6 mg/mL de L-histidina;
- (c) aproximadamente 52,7 mg/mL de L-arginina-HCl;
- (d) aproximadamente 0,7 mg/mL de dihidrato de cloruro de calcio; y
- (e) aproximadamente 1 mg/mL de poloxámero 188.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica comprende:

- (a) aproximadamente 50 mg/mL de sacarosa;
- (b) aproximadamente 1,6 mg/mL de L-histidina;
- (c) aproximadamente 43,6 mg/mL de L-arginina;
- (d) aproximadamente 0,7 mg/mL de dihidrato de cloruro de calcio; y
- (e) aproximadamente 1 mg/mL de poloxámero 188.

21. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica comprende:

- (a) aproximadamente 50 mg/mL de sacarosa;
- (b) aproximadamente 1,6 mg/mL de L-histidina;
- (c) aproximadamente 52,7 mg/mL de L-arginina-HCl;
- (d) aproximadamente 0,6 mg/mL de cloruro de calcio; y

- (e) aproximadamente 1 mg/mL de poloxámero 188.
22. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica comprende:
- (a) aproximadamente 10 mg/mL de sacarosa;
 - (b) aproximadamente 1,6 mg/mL de L-histidina;
 - (c) aproximadamente 52,7 mg/mL de L-arginina-HCl;
 - (d) aproximadamente 0,7 mg/mL de dihidrato de cloruro de calcio; y
 - (e) aproximadamente 1 mg/mL de poloxámero 188.
23. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica comprende:
- (a) aproximadamente 10 mg/mL de sacarosa;
 - (b) aproximadamente 1,6 mg/mL de L-histidina;
 - (c) aproximadamente 43,6 mg/mL de L-arginina;
 - (d) aproximadamente 0,7 mg/mL de dihidrato de cloruro de calcio; y
 - (e) aproximadamente 1 mg/mL de poloxámero 188.
24. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica comprende:
- (a) aproximadamente 10 mg/mL de sacarosa;
 - (b) aproximadamente 1,6 mg/mL de L-histidina;
 - (c) aproximadamente 52,7 mg/mL de L-arginina-HCl;
 - (d) aproximadamente 0,6 mg/mL de cloruro de calcio; y
 - (e) aproximadamente 1 mg/mL de poloxámero 188.
25. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica comprende:
- (a) aproximadamente 10 mg/mL de sacarosa;
 - (b) aproximadamente 1,6 mg/mL de L-histidina;
 - (c) aproximadamente 43,6 mg/mL de L-arginina;
 - (d) aproximadamente 0,6 mg/mL de cloruro de calcio; y
 - (e) aproximadamente 1 mg/mL de poloxámero 188.
26. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica comprende:

- (a) 56,12 mg/ml de sacarosa;
- (b) 1,74 mg/ml de L-histidina;
- (c) 48,88 mg/ml de L-arginina;
- (d) 0,82 mg/ml de dihidrato de cloruro de calcio; y
- (e) 1,12 mg/ml de poloxámero 188.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica comprende:

- (a) 56,12 mg/ml de sacarosa;
- (b) 1,74 mg/ml de L-histidina;
- (c) 59,11 mg/ml de L-arginina-HCl;
- (d) 0,62 mg/ml de cloruro de calcio; y
- (e) 1,12 mg/ml de poloxámero 188.

28. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica comprende:

- (a) 56,12 mg/ml de sacarosa;
- (b) 1,74 mg/ml de L-histidina;
- (c) 48,88 mg/ml de L-arginina;
- (d) 0,62 mg/ml de cloruro de calcio; y
- (e) 1,12 mg/ml de poloxámero 188.

29. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica comprende:

- (a) 11,23 mg/ml de sacarosa;
- (b) 1,74 mg/ml de L-histidina;
- (c) 48,88 mg/ml de L-arginina;
- (d) 0,82 mg/ml de dihidrato de cloruro de calcio; y
- (e) 1,12 mg/ml de poloxámero 188.

30. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica comprende:

- (a) 11,23 mg/ml de sacarosa;
- (b) 1,74 mg/ml de L-histidina;
- (c) 59,11 mg/ml de L-arginina-HCl;
- (d) 0,62 mg/ml de cloruro de calcio; y

(e) 1,12 mg/ml de poloxámero 188.

31. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica comprende:

- (a) 11,23 mg/ml de sacarosa;
- (b) 1,74 mg/ml de L-histidina;
- (c) 48,88 mg/ml de L-arginina;
- (d) 0,62 mg/ml de cloruro de calcio; y
- (e) 1,12 mg/ml de poloxámero 188.

32. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde la composición farmacéutica tiene un pH de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5.

33. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en donde la composición farmacéutica tiene un pH de aproximadamente 7,0.

34. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en donde la composición farmacéutica tiene un pH de aproximadamente 6,8.

35. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en donde la composición farmacéutica comprende menos de 8,8 mg/mL de cloruro de sodio (NaCl).

36. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en donde la composición farmacéutica no comprende NaCl.

37. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la histidina es L-histidina.

38. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la arginina es L-arginina.

39. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende arginina-HCl.

40. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende L-arginina-HCl.

41. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende dihidrato de cloruro de calcio.
42. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, en donde la composición farmacéutica tiene una osmolalidad de aproximadamente 525 a aproximadamente 725 mOsm/kg.
43. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, en donde la composición farmacéutica comprende tiene una osmolalidad de aproximadamente 500 a aproximadamente 650 mOsm/kg.
44. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43, en donde la composición farmacéutica comprende tiene una turbidez de menos de aproximadamente 7 Unidades Nefelométricas de Turbidez (NTU).
45. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO: 1 y la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO: 2, en donde la primera cadena polipeptídica y la segunda cadena polipeptídica están conectadas covalentemente mediante dos enlaces disulfuro entre dominios Fc en la primera y segunda cadenas polipeptídicas.
46. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, en donde la proteína quimérica es efanesoctocog alfa.
47. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, en donde la composición farmacéutica tiene una concentración de proteína quimérica de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,2 mg/mL.
48. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, en donde la composición farmacéutica comprende de 75 UI/mL a 2.000 UI/mL de la proteína quimérica.
49. La composición farmacéutica de la reivindicación 48, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI, o 4.000 UI de la proteína quimérica.

50. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48, en donde la composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente 500 UI de la proteína quimérica o de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml de la proteína quimérica.
51. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-50, que (i) ha sido almacenada a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente -40°C durante al menos aproximadamente 1 a aproximadamente 36 meses; y/o (ii) es una formulación líquida que ha sido congelada y después descongelada 2-5 veces.
52. Un método para tratar la hemofilia A en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 51.
53. El método de la reivindicación 52, en donde la composición farmacéutica es autoadministrada.
54. El método de la reivindicación 52 o 53, en donde la composición farmacéutica es administrada intravenosamente.
55. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 52 a 54, en donde la composición farmacéutica es administrada intravenosamente a una dosis de 20 UI/kg a 70 UI/kg.
56. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 52 a 55, en donde la composición farmacéutica es administrada intravenosamente a una dosis de 50 UI/kg.
57. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 52 a 56, en donde la composición farmacéutica es administrada intravenosamente una vez cada 7-10 días.
58. El método de la reivindicación una cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, en donde la composición farmacéutica es administrada intravenosamente una vez a la semana.
59. Un kit farmacéutico que comprende:

- (i) a un primer recipiente que comprende una composición farmacéutica liofilizada que comprende
 - (a) una proteína quimérica que comprende una primera cadena polipeptídica que comprende una proteína de Factor VIII ("FVIII") o una porción de la misma y una primera región constante de inmunoglobulina ("Ig") o una porción de la misma, y una segunda cadena polipeptídica que comprende una proteína de Factor de von Willebrand ("VWF") y una segunda región constante de Ig o una porción de la misma;
 - (b) sacarosa;
 - (c) histidina;
 - (d) arginina;
 - (e) cloruro de calcio; y
 - (f) poloxámero 188, y
 - (ii) un segundo recipiente que comprende agua estéril.
60. El kit farmacéutico de la reivindicación 59, en donde la composición farmacéutica liofilizada comprende:
- (a) de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg de sacarosa;
 - (b) de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 7,5 mg de histidina;
 - (c) de aproximadamente 140 mg a aproximadamente 200 mg de arginina;
 - (d) de aproximadamente 1,5 mg a aproximadamente 5 mg de cloruro de calcio;
 - y
 - (e) de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de poloxámero 188.
61. El kit farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 59-60, que no comprende NaCl.
62. El kit farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 59-61, en donde la histidina es L-histidina.
63. El kit farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 59-62, en donde la arginina es L-arginina.
64. El kit farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 59-63, que comprende arginina-HCl.

65. El kit farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 59-64, que comprende L-arginina-HCl.
66. El kit farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 59-65, que comprende dihidrato de cloruro de calcio.
67. El kit farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 59-66, en donde la composición farmacéutica liofilizada comprende:
- (a) aproximadamente 168,3 mg de sacarosa;
 - (b) aproximadamente 5,2 mg de L-histidina;
 - (c) aproximadamente 177,3 mg de L-arginina-HCl;
 - (d) aproximadamente 2,5 mg de cloruro de calcio; y
 - (e) aproximadamente 3,3 mg de poloxámero 188.
68. El kit farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 59-66, en donde la composición farmacéutica liofilizada comprende:
- (a) aproximadamente 33,7 mg de sacarosa;
 - (b) aproximadamente 5,2 mg de L-histidina;
 - (c) aproximadamente 146,6 mg de L-arginina-HCl;
 - (d) aproximadamente 2,5 mg de cloruro de calcio; y
 - (e) aproximadamente 3,3 mg de poloxámero 188.
69. El kit farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 59-68, en donde el segundo recipiente comprende de aproximadamente 2 mL a aproximadamente 5 mL del agua estéril.
70. El kit farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 59-68, en donde el segundo recipiente comprende aproximadamente 3 mL del agua estéril.
71. El kit farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 59-68, en donde el segundo recipiente comprende aproximadamente 3,3 mL del agua estéril.
72. El kit farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 59-71, en donde el primer recipiente es un vial de vidrio que comprende un tapón de caucho.
73. El kit farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 59-72, en donde el segundo recipiente es un cuerpo de jeringa.

74. El kit farmacéutico de la reivindicación 73, en donde el agua estéril está en el cuerpo de jeringa.
75. El kit farmacéutico de la reivindicación 73 o 74, en donde el cuerpo de jeringa está asociado con un émbolo.
76. El kit farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 73-75, que comprende adicionalmente un adaptador para conectar el vial de vidrio al cuerpo de jeringa.
77. El kit farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 73-76, que comprende adicionalmente tubos de infusión asociados con una aguja para su conexión al cuerpo de jeringa, adecuados para infusión intravenosa.
78. El kit farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 59-77, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO: 1 y la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO: 2, en donde la primera cadena polipeptídica y la segunda cadena polipeptídica están conectadas covalentemente mediante dos enlaces disulfuro entre dominios Fc en la primera y segunda cadenas polipeptídicas.
79. El kit farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 59-78, que ha sido almacenado a una temperatura de aproximadamente -20°C, aproximadamente -25°C, aproximadamente -30°C, aproximadamente -35°C, o aproximadamente -40°C durante al menos aproximadamente 1 a aproximadamente 36 meses.
80. Un método para tratar la hemofilia A en un sujeto que lo necesite, que comprende combinar la composición farmacéutica liofilizada y el agua estéril del kit de una cualquiera de las reivindicaciones 59-79, y administrar al sujeto una cantidad eficaz de la combinación resultante.
81. El método de la reivindicación 80, en donde el sujeto combina la composición farmacéutica liofilizada y el agua estéril del kit.
82. El método de la reivindicación 80 o 81, en donde la combinación es autoadministrada por el sujeto.

83. Un método de almacenamiento de una composición farmacéutica o kit, que comprende mantener la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-50 o el kit de una cualquiera de las reivindicaciones 59-78 a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente -40°C durante al menos aproximadamente 1 a aproximadamente 36 meses.