

REIVINDICACIONES

1. Un método para mejorar y/o estabilizar durante más de 24 meses una o más medidas de fuerza muscular, función motora, función pulmonar o medidas farmacodinámicas con respecto al valor basal en un sujeto que tiene la enfermedad de Pompe, comprendiendo el método administrar al sujeto una población de moléculas de α -glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA), simultánea o secuencialmente, con un estabilizador enzimático,

en donde cada molécula de rhGAA comprende siete sitios de N-glicosilación potenciales, y las moléculas de rhGAA comprenden al menos 0.5 mol de bis-manosa-6-fosfato (bis-M6P) por mol de rhGAA en el primer sitio de N-glicosilación potencial.

2. El método de la reivindicación 1, en donde la medida mejora y/o se estabiliza durante más de 36 meses.

3. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde la medida mejora y/o se estabiliza durante al menos 48 meses.

4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la cantidad de bis-M6P en el primer sitio de glicosilación potencial se determina mediante LC MS/MS.

5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la medida mejora con respecto al valor basal durante un primer período y se estabiliza durante un segundo período.

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el sujeto es un sujeto con experiencia con terapia de reemplazo enzimático (ERT).

7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el sujeto es un sujeto sin tratamiento previo con terapia de reemplazo enzimático (ERT).

8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la fuerza muscular se mide mediante un ensayo muscular manual (MMT).

9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la puntuación de fuerza muscular mejora con respecto al valor basal en al menos 1.5, 2.0 o 2.5 después de más de 24 meses de tratamiento.

10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la función motora se mide mediante un ensayo de caminata de 6 minutos.

11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el sujeto tiene experiencia con ERT y la función motora mejora con respecto al valor basal en al menos 15, 20 o 25 metros después de más de 24 meses de tratamiento.

12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el sujeto no tiene tratamiento previo con ERT y la función motora mejora con respecto al valor basal en al menos 30, 40 o 50 metros después de más de 24 meses de tratamiento.

13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la función pulmonar se mide mediante un ensayo de capacidad vital forzada (FVC) en sedestación.

14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el porcentaje predicho de FVC del sujeto es estable en comparación con el valor basal después de más de 24 meses de tratamiento.

15. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el sujeto con experiencia con ERT había sido tratado previamente con alglucosidasa alfa.

16. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el sujeto con experiencia con ERT había sido tratado previamente con alglucosidasa alfa de aproximadamente 2 años a aproximadamente 6 años.

17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el sujeto con experiencia con ERT había sido tratado previamente con alglucosidasa alfa durante al menos aproximadamente 7 años.

18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el sujeto es no ambulatorio.

19. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el sujeto es ambulatorio.

20. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde la medida farmacodinámica es la creatina cinasa (CK) o el tetrasacárido de hexosa (Hex4) en orina.

21. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde la población de moléculas de rhGAA se administra a una dosis de 5 mg/kg a 40 mg/kg.

22. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde la población de moléculas de rhGAA se administra a una dosis de 20 mg/kg.

23. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde la población de moléculas de rhGAA se administra quincenalmente.

24. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde la población de moléculas de rhGAA se administra por vía intravenosa.

25. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde el estabilizador enzimático es miglustat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. El método de la reivindicación 25, en donde el miglustat o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral.

27. El método de la reivindicación 25 o 26, en donde el miglustat o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a una dosis de 195 mg o 260 mg.

28. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 25-27, en donde el miglustat o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra antes de la administración de la población de moléculas de rhGAA.

29. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 25-28, en donde el miglustat o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra una hora antes de la administración de la población de moléculas de rhGAA.

30. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 25-29, en donde el sujeto ayuna durante al menos dos horas antes y al menos dos horas después de la administración del miglustat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en donde las moléculas de rhGAA comprenden una secuencia de aminoácidos al menos un 90 % idéntica a la SEQ ID NO: 4.

32. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en donde las moléculas de rhGAA comprenden una secuencia de aminoácidos al menos un 98 % idéntica a la SEQ ID NO: 6.

33. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en donde las moléculas de rhGAA comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 o la SEQ ID NO: 6.

34. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde el 40 %-60 % de los N-glicanos en las moléculas de rhGAA son N-glicanos de tipo complejo.

35. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-34, en donde al menos el 30 % de las moléculas de rhGAA comprenden una o más unidades de N-glicano que llevan un resto de manosa-6-fosfato (mono-M6P) o bis-M6P.

36. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en donde las moléculas de rhGAA comprenden de media de 0.5 mol a 7.0 mol de mono-M6P o bis-M6P por mol de rhGAA.

37. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-36, en donde las moléculas de rhGAA comprenden de media de 2.0 a 8.0 mol de ácido siálico por mol de rhGAA.

38. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37, en donde las moléculas de rhGAA comprenden de media al menos 2.5 mol de M6P por mol de rhGAA y al menos 4 mol de ácido siálico por mol de rhGAA.

39. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-38, en donde, por mol de rhGAA, las moléculas de rhGAA comprenden de media:

(a) de 0.4 a 0.6 mol de mono-M6P en el segundo sitio de N-glicosilación potencial;

(b) de 0.4 a 0.6 mol de bis-M6P en el cuarto sitio de N-glicosilación potencial;

o

(c) de 0.3 a 0.4 mol de mono-M6P en el cuarto sitio de N-glicosilación potencial.

40. El método de la reivindicación 39, en donde, por mol de rhGAA, las moléculas de rhGAA comprenden además de 4 mol a 7.3 mol de ácido siálico,

en donde, por mol de rhGAA, las moléculas de rhGAA comprenden de media:

(a) de 0.9 a 1.2 mol de ácido siálico en el tercer sitio de N-glicosilación potencial;

(b) de 0.8 a 0.9 mol de ácido siálico en el quinto sitio de N-glicosilación potencial; o

(c) de 1.5 a 4.2 mol de ácido siálico en el sexto sitio de N-glicosilación potencial.

41. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40, en donde la población de moléculas de rhGAA se formula en una composición farmacéutica que comprende además al menos un tampón, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

42. El método de la reivindicación 41, en donde la composición farmacéutica comprende además al menos un tampón seleccionado del grupo que comprende un citrato, un fosfato y una combinación de los mismos, y al menos un excipiente seleccionado del grupo que comprende manitol, polisorbato 80 y una combinación de los mismos; en donde la composición farmacéutica tiene un pH de 5.0 a 7.0.

43. El método de la reivindicación 41 o 42, en donde la composición farmacéutica tiene un pH de 5.0 a 6.0.

44. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 41-43, en donde la composición farmacéutica comprende además agua, un agente acidificante, un agente alcalinizante o una combinación de los mismos.

45. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 41-44, en donde, en la composición farmacéutica, la población de moléculas de rhGAA está presente a una concentración de 5-50 mg/ml, el al menos un tampón es un tampón de citrato de sodio presente a una concentración de 10-100 mM, el al menos un excipiente es manitol presente a una concentración de 10-50 mg/ml y el polisorbato 80 está

presente a una concentración de 0.1-1 mg/ml, y la composición farmacéutica comprende además agua y opcionalmente comprende un agente acidificante y/o un agente alcalinizante; en donde la composición farmacéutica tiene un pH de 6.0.

46. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 41-45, en donde, en la composición farmacéutica, la población de moléculas de rhGAA está presente a una concentración de 15 mg/ml, el tampón de citrato de sodio está presente a una concentración de 25 mM, el manitol está presente a una concentración de 20 mg/ml y el polisorbato 80 está presente a una concentración de 0.5 mg/ml.

47. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde la rhGAA se produce a partir de células de ovario de hámster chino (CHO).

48. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-47, en donde al menos el 6 % de las unidades de N-glicano totales en las moléculas de rhGAA son glicanos que llevan restos de mono-M6P.

49. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-48, en donde al menos el 3 % de las unidades de N-glicano totales en las moléculas de rhGAA son glicano que lleva restos de mono-M6P.

50. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-49, en donde hasta el 55 % de los N-glicanos totales en las moléculas de rhGAA son glicanos complejos sialilados.