

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de vacuna contra el dengue que comprende:
 - A. una composición de virus del dengue tetravalente que comprende:
 - (i) serotipo 1 del virus del dengue vivo atenuado,
 - (ii) serotipo 2 del virus del dengue vivo atenuado,
 - (iii) un serotipo 3 del virus del dengue vivo atenuado, y
 - (iv) serotipo 4 del virus del dengue vivo atenuado; y
 - B. una composición de excipientes que comprende:
 - a. trehalosa,
 - b. poloxámero,
 - c. urea,
 - d. clorhidrato de arginina,
 - e. trometamina, y
 - f. seroalbúmina humana.
2. La formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con la reivindicación 1, donde la relación de la cantidad de clorhidrato de arginina con respecto a la cantidad de seroalbúmina humana contenida en la formulación de vacuna contra el dengue es de alrededor de 1:1 a 4:1.
3. La formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la relación de la cantidad de urea a la cantidad de seroalbúmina humana contenida en la formulación de vacuna contra el dengue es de alrededor de 1:1 a 5:1 y/o donde la relación de la cantidad de urea con respecto a la cantidad de poloxámero contenida en la formulación de la vacuna contra el dengue es de alrededor de 1:1 a 2:1.
4. La formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde las sales de fosfato están contenidas en la formulación de vacuna contra el dengue en una cantidad de menos de 0.3 mg/dosis unitaria.
5. La formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde las sales de cloruro están contenidas en la formulación de vacuna contra el dengue en una cantidad de menos de 2.0 mg/dosis unitaria.
6. La formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la formulación de vacuna contra el dengue comprende:
 - a. la trehalosa en una cantidad de alrededor de 20 a 34 mg/dosis unitaria,
 - b. el poloxámero en una cantidad de alrededor de 0.1 a 3.0 mg/dosis unitaria,

- c. la urea en una cantidad de alrededor de 0.1 a 3.0 mg/dosis unitaria,
- d. el clorhidrato de arginina en una cantidad de alrededor de 0.1 a 2.0 mg/dosis unitaria,
- e. la trometamina en una cantidad de alrededor de 0.05 a 1.0 mg/dosis unitaria, y
- f. la seroalbúmina humana en una cantidad de alrededor de 0.05 a 0.5 mg/dosis unitaria.

7. La formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el ácido clorhídrico está contenido en la formulación de vacuna contra el dengue en una cantidad de alrededor de 0.01 a 0.5 mg/dosis unitaria.

8. La formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, preferiblemente en forma seca, donde la formulación de vacuna contra el dengue comprende, en función del peso seco de la formulación de vacuna:

- a. alrededor de 65 a 95 % p/p de trehalosa,
- b. alrededor de 0.05 a 5.0 % p/p de poloxámero,
- c. alrededor de 0.1 a 6.0 % p/p de urea,
- d. alrededor de 0.1 a 5.0 % p/p de clorhidrato de arginina,
- e. alrededor de 0.05 a 5.0 % p/p de trometamina, y
- f. alrededor de 0.05 a 3.0 % p/p de seroalbúmina humana.

9. La formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde una dosis unitaria de la formulación de vacuna contra el dengue en forma seca tras la reconstitución con un diluyente acuoso farmacéuticamente aceptable hasta un volumen de 0.5 mL comprende:

- a. la trehalosa en una concentración de 40 a 80 g/L,
- b. el poloxámero en una concentración de alrededor de 0.1 a 5.0 g/L,
- c. la urea en una concentración de alrededor de 0.1 a 6.0 g/L,
- d. el clorhidrato de arginina en una concentración de alrededor de 0.5 a 5.0 g/L,
- e. la trometamina en una concentración de alrededor de 0.1 a 1.5 g/L, y
- f. la seroalbúmina humana en una concentración de 0.1 a menos de 1 g/L.

10. La formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde una dosis unitaria de la formulación de vacuna contra el dengue en forma seca tras la reconstitución con un diluyente acuoso farmacéuticamente aceptable hasta un volumen de 0.5 mL comprende sales de cloruro en una concentración de menos de 5 g/L.

11. La formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde una dosis unitaria de la formulación de vacuna contra el dengue en forma seca tras la reconstitución con un diluyente acuoso farmacéuticamente

aceptable hasta un volumen de 0.5 mL tiene una osmolalidad de alrededor de 100 a 700 mOsmol/kg.

12. La formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde una dosis unitaria de la formulación de vacuna contra el dengue en forma seca tras la reconstitución con un diluyente acuoso farmacéuticamente aceptable hasta un volumen de 0.5 mL comprende:

- (i) el serotipo 1 del virus del dengue en una cantidad de al menos $3.3 \log_{10}$ ufp/0.5 mL,
- (ii) el serotipo 2 del virus del dengue en una cantidad de al menos $2.7 \log_{10}$ ufp/0.5 mL,
- (iii) el serotipo 3 del virus del dengue en una cantidad de al menos $4.0 \log_{10}$ ufp/0.5 mL, y
- (iv) el serotipo 4 del virus del dengue en una cantidad de al menos $4.5 \log_{10}$ ufp/0.5 mL.

13. La formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde la composición de virus del dengue tetravalente incluye al menos un virus del dengue no quimérico y al menos un virus del dengue quimérico.

14. La formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde el serotipo 1 del virus del dengue es una cepa de serotipo 2/1 del dengue de carácter quimérico, el serotipo 2 del virus del dengue es una cepa de serotipo 2 del dengue de carácter no quimérico, el serotipo 3 del virus del dengue es una cepa de serotipo 2/3 del dengue de carácter quimérico y el serotipo 4 del virus del dengue es una cepa de serotipo 2/4 del dengue de carácter quimérico, preferiblemente el serotipo 1 del dengue es TDV-1, el serotipo 2 del dengue es TDV-2, el serotipo 3 del dengue es TDV-3 y el serotipo 4 del dengue es TDV-4.

15. La formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde la composición de virus del dengue tetravalente es «TAK-003».

16. La formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que es una formulación de vacuna contra el dengue liofilizada.

17. La formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde la cantidad de virus del dengue antes de la liofilización y la cantidad de virus del dengue inmediatamente después de la liofilización difieren en menos de $0.46 \log_{10}$ ufp/dosis unitaria para cada uno de los serotipos 1 a 4.

18. La formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde la cantidad de virus del dengue inmediatamente después de la liofilización y la cantidad de virus del dengue después de la liofilización y el almacenamiento a alrededor de 25 °C y con una humedad relativa del 65 % durante

12 semanas difieren en menos de 1.6 log₁₀ ufp/dosis unitaria para cada uno de los serotipos 1 a 4.

19. La formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, donde la cantidad de virus del dengue inmediatamente después de la liofilización y la cantidad de virus del dengue después de la liofilización y el almacenamiento a 2-8 °C durante 12 meses difieren en menos de 0.44 log₁₀ ufp/dosis unitaria para cada uno de los serotipos 1 a 4.

20. Un recipiente, preferiblemente un vial, que comprende una o más de una unidad de dosis de la formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

21. Un recipiente, preferiblemente un vial, que comprende cinco dosis unitarias de la formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

22. El recipiente, preferiblemente el vial, de acuerdo con la reivindicación 21, donde

- a. la trehalosa está contenida en una cantidad de alrededor de 100 a 170 mg,
- b. el poloxámero está contenido en una cantidad de alrededor de 2.0 a 8.0 mg,
- c. la urea está contenida en una cantidad de alrededor de 2.0 a 8.0 mg,
- d. el clorhidrato de arginina está contenido en una cantidad de alrededor de 1.5 a 7.5 mg,
- e. la trometamina está contenida en una cantidad de alrededor de 0.5 a 4.0 mg, y
- f. la seroalbúmina humana está contenida en una cantidad de alrededor de 0.1 a 2.5 mg.

23. Un kit que comprende más de un recipiente, preferiblemente diez, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, y opcionalmente un recipiente o más de uno, preferiblemente diez, que comprenden un diluyente acuoso farmacéuticamente aceptable para la reconstitución.

24. Un kit para preparar una formulación de vacuna contra el dengue en forma reconstituida que comprende:

- a) un recipiente, preferiblemente un vial, que comprende la formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en forma seca, y
- b) un recipiente, preferiblemente un vial, que comprende un diluyente acuoso farmacéuticamente aceptable para la reconstitución.

25. El kit de acuerdo con la reivindicación 23 o 24, donde el diluyente acuoso farmacéuticamente aceptable se selecciona dentro del grupo que consiste en agua para inyección y una solución acuosa de cloruro de sodio, preferiblemente el diluyente acuoso farmacéuticamente aceptable es una solución acuosa de cloruro de sodio a 37 mM.

26. Una dosis unitaria de una formulación de vacuna contra el dengue en forma acuosa que se puede obtener al reconstituir de una a diez, preferiblemente cinco, dosis unitarias de la formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en forma seca con una cantidad igual de alícuotas de un diluyente acuoso farmacéuticamente aceptable y retirar el volumen de una dosis unitaria de la formulación de vacuna contra el dengue reconstituida.

27. La dosis unitaria de acuerdo con la reivindicación 26, donde la alícuota tiene un volumen de alrededor de 0.4 a 0.8 mL/dosis unitaria, preferiblemente de alrededor de 0.4 a 0.7 mL/dosis unitaria, más preferiblemente de alrededor de 0.45 a 0.65 mL/dosis unitaria.

28. Un método de preparación de una formulación de vacuna contra el dengue en forma seca que comprende las siguientes etapas:

- (a) proporcionar una formulación de vacuna contra el dengue en forma acuosa,
- (b) congelar la formulación de vacuna contra el dengue en forma acuosa para formar una formulación de vacuna contra el dengue congelada,
- (c) someter la formulación de vacuna contra el dengue congelada a una etapa de secado primario en un aparato con una temperatura de almacenamiento, que varía desde por encima de la temperatura de transición vítrea T_g de la formulación hasta no más de 25 °C, por ejemplo, no más de 15 °C, por encima de la temperatura de transición vítrea T_g y a una presión por debajo de 0.1 mbar para formar un producto secado primario, y
- (d) someter el producto secado primario a una etapa de secado secundario en un aparato con una temperatura de almacenamiento por encima de la temperatura de almacenamiento de la etapa de secado primario y a una presión por debajo de 1 mbar para formar un producto secado secundario.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 28, donde la etapa de secado primario (c) se lleva a cabo en un aparato con una temperatura de almacenamiento de alrededor de -31 a -19 °C, por ejemplo, de alrededor de -31 a -21 °C.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 28 o 29, donde la etapa de secado secundario (d) se lleva a cabo en un aparato con una temperatura de almacenamiento de al menos 15 °C, por ejemplo, al menos 20 °C.

31. Un método de preparación de una formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en forma seca que comprende las siguientes etapas:

- (a) proporcionar una formulación de vacuna contra el dengue en forma acuosa que comprenda:

- A. una composición de virus del dengue tetravalente que comprende:
 - (i) un serotipo 1 del virus del dengue vivo atenuado,
 - (ii) un serotipo 2 del virus del dengue vivo atenuado,
 - (iii) un serotipo 3 del virus del dengue vivo atenuado, y
 - (iv) un serotipo 4 del virus del dengue vivo atenuado; y
 - B. una composición de excipientes que comprende:
 - a. trehalosa,
 - b. poloxámero,
 - c. urea,
 - d. clorhidrato de arginina,
 - e. trometamina, y
 - f. seroalbúmina humana,
 - (b) congelar la formulación de vacuna contra el dengue en forma acuosa en un aparato con una temperatura de almacenamiento por debajo de -35°C para formar una formulación de vacuna contra el dengue congelada,
 - (c) someter la formulación de vacuna contra el dengue congelada a una etapa de secado primario en un aparato con una temperatura de almacenamiento de alrededor de -31 a -19°C , por ejemplo, de alrededor de -31 a -21°C , y a una presión por debajo de 0.1 mbar para formar un producto secado primario, y
 - (d) someter el producto secado primario a una etapa de secado secundario en un aparato con una temperatura de almacenamiento de al menos 15°C , por ejemplo, al menos 20°C , y a una presión por debajo de 1 mbar para formar un producto secado secundario.
32. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31, donde la formulación de vacuna contra el dengue en forma acuosa se somete a la etapa de congelación b) en un volumen que es menor que el volumen usado para reconstituir la formulación de vacuna contra el dengue liofilizada, preferiblemente la formulación de vacuna contra el dengue en forma acuosa se somete a la etapa de congelación b) en recipientes, tales como viales, cada uno de los cuales comprende una o más de una dosis unitaria de la formulación de vacuna contra el dengue en un volumen, que es alrededor de la mitad del volumen utilizado para reconstituir la una o más de una dosis unitaria de la formulación de vacuna contra el dengue liofilizada.
33. La formulación de vacuna contra el dengue de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 para el uso en un método de prevención de la enfermedad del dengue en un sujeto, donde el método comprende administrar una vacunación primaria

solamente con dos administraciones de una dosis unitaria que comprende las siguientes etapas:

administrar una primera dosis unitaria de la formulación de vacuna contra el dengue al sujeto, y

administrar una segunda dosis unitaria de la formulación de vacuna contra el dengue al sujeto, preferiblemente en los 3 meses posteriores a la administración de la primera dosis unitaria,

y opcionalmente administrar una dosis de refuerzo al menos 12 meses después de la administración de dicha segunda dosis unitaria de la formulación de vacuna contra el dengue.