

REIVINDICACIONES

1. Una formulación estable que comprende un producto farmacéutico terapéutico y:
 - a) 1-100 mM de una o más sales;
 - b) un agente tampón;
 - c) 0,001-0,05 % en peso de uno o más tensioactivos no iónicos;
 - d) 1-10 % en peso de uno o más azúcares; y
 - e) agua,
 - f) opcionalmente, uno o más aminoácidos, yen la que la composición tiene un pH de 4,5-7,5, y se recupera el 60 % o más del producto farmacéutico después de congelar y descongelar la formulación.
2. La formulación estable de la reivindicación 1, en la que el producto farmacéutico terapéutico es un virus adenoasociado recombinante (rAAV).
3. La formulación estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que el agente tampón comprende un agente tampón no fosfato.
4. La formulación estable de la reivindicación 3, en la que el agente tampón no fosfato es acetato de sodio.
5. La formulación estable de una cualquiera de las reivindicaciones 3-4, en la que el agente tampón no fosfato está presente en la formulación en una concentración de 1 mM a aproximadamente 50 mM.
6. La formulación estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la una o más sales incluyen 10-100 mM de cloruro de sodio.
7. La formulación estable de la reivindicación 6, en la que la una o más sales comprenden una primera sal y una segunda sal.
8. La formulación estable de la reivindicación 7, en la que la primera sal es cloruro de sodio y la segunda sal es cloruro de magnesio.
9. La formulación estable de la reivindicación 6, en la que el cloruro de sodio está presente en la formulación en una concentración de aproximadamente 25 mM.
10. La formulación estable de la reivindicación 8, en la que el cloruro de magnesio está presente en la formulación en una concentración de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM.
11. La formulación estable de la reivindicación 10, en la que el cloruro de magnesio está presente en una concentración de aproximadamente 5 mM.
12. La formulación estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que el azúcar es sacarosa.

13. La formulación estable de la reivindicación 12, en la que el contenido de sacarosa de la formulación es del 5,4 %.
14. La formulación estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que el tensioactivo no iónico está presente en la formulación en una concentración de aproximadamente 0,01 %.
15. La formulación estable de la reivindicación 14, en la que el tensioactivo es poloxámero 188, polisorbato 20, polisorbato 80 o poloxámero 407.
16. La formulación estable de la reivindicación 15, en la que el tensioactivo es polisorbato seleccionado del grupo que consiste en polisorbato 20 o polisorbato 80.
17. La formulación estable de la reivindicación 1, en la que el pH es de aproximadamente 5,2.
18. La formulación estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que el agente tampón es un agente tampón de fosfato.
19. La formulación estable de la reivindicación 18, en la que el agente tampón de fosfato es fosfato de sodio.
20. La formulación estable de la reivindicación 19, en la que el fosfato de sodio está presente a aproximadamente 10 mM.
21. La formulación estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en la que la formulación se liofiliza.
22. La formulación estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en la que la formulación es líquida.
23. La formulación estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en la que el producto farmacéutico terapéutico es capaz de incrementar los niveles de proteínas en una célula de GAA (alfa-glucosidasa ácida), ATP7B (ATPasa2 transportadora de cobre), alfa galactosidasa A (GLA), ASS1 (arginosuccinato sintasa), beta-glucocerebrosidasa, beta-hexosaminidasa A, SERPING1 (inhibidor de proteasa C1 o inhibidor de esterasa C1), glucosa-6-fosfatasa, CFTR (proteína reguladora transmembrana de la fibrosis quística), un factor de coagulación (coagulante) sanguínea (factor XIII, factor IX, factor VIII, factor X, factor VII, factor VIIa, proteína C), una ganancia de función del factor de coagulación sanguínea, un anticuerpo, proteína de 65 kDa específica del epitelio pigmentario de la retina (RPE65), eritropoyetina, receptor de LDL (lipoproteína de baja densidad), lipasa de lipoproteína (LPL), ornitina transcarbamilasa (OTC), β -globina, α -globina, espectrina, α -antitripsina, adenosina desaminasa (ADA), un transportador de metales (ATP7A o ATP7), sulfamidasa, una enzima implicada en enfermedad de almacenamiento lisosómico (ARSA),

hipoxantina guanina fosforribosil transferasa, β -25 glucocerebrosidasa, esfingomielinasa, hexosaminidasa lisosómica, cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada, una hormona, un factor de crecimiento, factor de crecimiento similar a la insulina 1 o 2, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor neurotrófico -3 y -4, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor de crecimiento derivado de línea celular de la glía (GDNF), factor de crecimiento transformante α y β , una citocina, α -interferón, β -interferón, interferón- γ , interleucina-2 (IL-2), interleucina-4 (IL-4), interleucina 12 (IL-12), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), linfoxina (LT), un producto génico suicida, timidina cinasa del virus del herpes simple, citosina desaminasa (CD), toxina diftérica (DT), citocromo P450 (CYP), desoxicitidina cinasa (DCK), factor de necrosis tumoral (TNF), una proteína de resistencia a fármacos, una proteína supresora de tumor (por ejemplo, p53, Rb, Wt-1, NF1, Von Hippel-Lindau (VHL), poliposis coli adenomatosa (APC)), un péptido con propiedades inmunomoduladoras, un péptido o proteína tolerogénico o inmunogénico Tregitope o hCDR1 (Edratide), insulina, glucocinasa (GCK), guanilato ciclasa 2D (GUCY2D) (o amaurosis congénita de Leber (LCA) asociada con variantes de GUCY2D (GUCY2D-LCA)), proteína acompañante Rab 1 (REP1) (coroideremia (CHM) codifica REP1), LCA 5 (amaurosis congénita de Leber 5) (LCA-Lebercilina), ornitina cetoácido aminotransferasa (atrofia girada), retinosquisina 1 (retinosquiasis ligada al cromosoma X), USH1C (síndrome de Usher 1C), GTPasa de retinitis pigmentosa ligada al cromosoma X (XLRP), MERTK (formas AR de RP: retinitis pigmentosa), DFNB1 (sordera por conexina 26), ACHM 2, 3 y 4 (acromatopsia), PKD-1+ o PKD-2 (enfermedad poliquística del riñón), TPP1 (tripeptidil peptidasa 1), CLN2 (lipofuscinosis neuronal ceroid 2), una sulfatasa, N-acetilglucosamina-1-fosfato transferasa, cathepsina A, GM2-AP (activador del gangliósido GM2), NPC1 (NPC transportador de colesterol intracelular 1), VPC2, una proteína activadora de esfingolípidos, una o más nucleasas con dedos de zinc para la edición del genoma, una o más secuencias donantes usadas como plantillas de reparación para la edición del genoma o variantes de los mismos.

24. Una formulación estable que comprende:

- a) un virus adenoasociado recombinante (rAAV);
- b) 25 mM de cloruro de sodio;
- c) 5 mM de cloruro de magnesio;
- d) 25 mM de acetato de sodio;

- e) 0,01 % en peso de poloxámero 188;
 - f) 5,4 % en peso de sacarosa; y
 - g) agua; y
 - h) a un pH de 5 a 5,5.
25. Una formulación estable que comprende:
- (a) un virus adenoasociado recombinante (rAAV);
 - (b) 10 mM de Tris;
 - (c) 75 mM de cloruro de sodio;
 - (d) 0,005 % en peso de poloxámero 188;
 - (e) 5 % en peso de sacarosa;
 - (f) agua; y
 - (g) a un pH de 7,3.
26. Una formulación estable, en la que la formulación comprende:
- (a) un virus adenoasociado recombinante (rAAV);
 - (b) 10 mM de citrato de sodio;
 - (c) 75 mM de cloruro de sodio;
 - (d) 0,001 % en peso de poloxámero 188;
 - (e) 7 % en peso de sacarosa;
 - (f) agua; y
 - (g) a un pH de 6,0.
27. La formulación estable de una cualquiera de las reivindicaciones 24-26, en la que el rAAV comprende una cápside derivada de uno o más AAV seleccionados del grupo que consiste en AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV9.47, AAV9(hu14), AAV10, AAV11, AAV12, Rh8, Rh10, Rh74, AAV3B, AAV-2i8, RHM4-1 (VP1, SEQ ID NO: 1, o VP2, SEQ ID NO: 2, o VP3, SEQ ID NO: 3), DJ, DJ8, NP59, Anc-80 y variantes de los mismos.
28. La formulación estable de una cualquiera de las reivindicaciones 24-27, en la que el rAAV comprende un transgén que codifica un polipéptido, o un ácido nucleico seleccionado del grupo que consiste en un ARNip, una molécula antisentido, un miARN, una ribozima y un ARNh_c.
29. La formulación estable de la reivindicación 28, en la que el rAAV comprende el transgén que codifica GAA (alfa-glucosidasa ácida), ATP7B (ATPasa2 transportadora de cobre), alfa galactosidasa A (GLA), ASS1 (arginosuccinato sintasa), beta-

glucocerebrosidasa, beta-hexosaminidasa A, SERPING1 (inhibidor de proteasa C1 o inhibidor de esterasa C1), glucosa-6-fosfatasa, CFTR (proteína reguladora transmembrana de la fibrosis quística), un factor de coagulación (coagulante) sanguínea (factor XIII, factor IX, factor VIII, factor X, factor VII, factor VIIa, proteína C), una ganancia de función del factor de coagulación sanguínea, un anticuerpo, proteína de 65 kDa específica del epitelio pigmentario de la retina (RPE65), eritropoyetina, receptor de LDL (lipoproteína de baja densidad), lipasa de lipoproteína (LPL), ornitina transcarbamilasa (OTC), β -globina, α -globina, espectrina, α -antitripsina, adenosina desaminasa (ADA), un transportador de metales (ATP7A o ATP7), sulfamidasa, una enzima implicada en enfermedad de almacenamiento lisosómico (ARSA), hipoxantina guanina fosforribosil transferasa, β -25 glucocerebrosidasa, esfingomielinasa, hexosaminidasa lisosómica, cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada, una hormona, un factor de crecimiento, factor de crecimiento similar a la insulina 1 o 2, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor neurotrófico -3 y -4, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor de crecimiento derivado de línea celular de la glía (GDNF), factor de crecimiento transformante α y β , una citocina, α -interferón, β -interferón, interferón- γ , interleucina-2 (IL-2), interleucina-4 (IL-4), interleucina 12 (IL-12), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), linfotóxina (LT), un producto génico suicida, timidina cinasa del virus del herpes simple, citosina desaminasa (CD), toxina diftérica (DT), citocromo P450 (CYP), desoxicitidina cinasa (DCK), factor de necrosis tumoral (TNF), una proteína de resistencia a fármacos, una proteína supresora de tumor (por ejemplo, p53, Rb, Wt-1, NF1, Von Hippel-Lindau (VHL), poliposis coli adenomatosa (APC)), un péptido con propiedades inmunomoduladoras, un péptido o proteína tolerogénico o inmunogénico Tregitope o hCDR1 (Edratide), insulina, glucocinasa (GCK), guanilato ciclasa 2D (GUCY2D) (o amaurosis congénita de Leber (LCA) asociada con variantes de GUCY2D (GUCY2D-LCA)), proteína acompañante Rab 1 (REP1) (coroideremia (CHM) codifica REP1), LCA 5 (amaurosis congénita de Leber 5) (LCA-Lebercilina), ornitina cetoácido aminotransferasa (atrofia girada), retinosquisina 1 (retinosquiasis ligada al cromosoma X), USH1C (síndrome de Usher 1C), GTPasa de retinitis pigmentosa ligada al cromosoma X (XLRP), MERTK (formas AR de RP: retinitis pigmentosa), DFNB1 (sordera por conexina 26), ACHM 2, 3 y 4 (acromatopsia), PKD-1+ o PKD-2 (enfermedad poliquística del riñón), TPP1 (tripeptidil peptidasa 1), CLN2 (lipofuscinosis neuronal ceroid 2), una sulfatasa, N-acetilglucosamina-1-fosfato transferasa, catepsina A, GM2-AP (activador del gangliósido GM2), NPC1 (NPC

transportador de colesterol intracelular 1), VPC2, una proteína activadora de esfingolípidos, una o más nucleasas con dedos de zinc para la edición del genoma, una o más secuencias donantes usadas como plantillas de reparación para la edición del genoma o variantes de los mismos.

30. La formulación estable de la reivindicación 28, en la que el rAAV comprende el transgén que codifica GAA (alfa-glucosidasa ácida).

31. La formulación estable de la reivindicación 28, en la que el rAAV comprende el transgén que codifica ATP7B (ATPasa2 transportadora de cobre).

32. La formulación estable de la reivindicación 28, en la que el rAAV comprende el transgén que codifica alfa galactosidasa A (GLA).

33. La formulación estable de la reivindicación 28, en la que el rAAV comprende el transgén que codifica ASS1 (arginosuccinato sintasa).

34. La formulación estable de la reivindicación 28, en la que el rAAV comprende el transgén que codifica beta-glucocerebrosidasa.

35. La formulación estable de la reivindicación 28, en la que el rAAV comprende el transgén que codifica beta-hexosaminidasa A.

36. La formulación estable de la reivindicación 28, en la que el rAAV comprende el transgén que codifica SERPING1 (inhibidor de proteasa C1 o inhibidor de esterasa C1).

37. La formulación estable de la reivindicación 28, en la que el rAAV comprende el transgén que codifica glucosa-6-fosfatasa.

38. La formulación estable de la reivindicación 28, en la que el rAAV comprende el transgén que codifica CFTR (proteína reguladora transmembrana de la fibrosis quística).

39. La formulación estable de la reivindicación 28, en la que el rAAV comprende el transgén que codifica un factor de coagulación (coagulante) sanguínea (por ejemplo, factor XIII, factor IX, factor VIII, factor X, factor VII, factor VIIa, proteína C).

40. La formulación estable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, en la que después de congelar la composición durante una duración a una temperatura por encima de -80 °C y hasta -10 °C, se recupera el 60 % o más del producto farmacéutico terapéutico o rAAV después de la descongelación en comparación con el mismo producto almacenado a -80 °C durante la misma duración.

41. La formulación estable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, en la que después de congelar la composición durante una duración a una temperatura por encima de -80 °C y hasta -10 °C, tal como una temperatura de -70 °C a -15 °C, -60 °C a -20 °C, -50 °C a -30 °C, o -45 °C a -35 °C, el producto farmacéutico o rAAV presenta al menos un 50 %

de la potencia relativa en comparación con el mismo producto almacenado a -80 °C durante la misma duración.

42. La formulación estable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, en la que después de congelar la composición durante una duración a una temperatura por encima de -80 °C y hasta -10 °C, el producto farmacéutico o rAAV presenta una temperatura de transición vítrea de concentrado congelado de -45 °C a -35 °C, tal como -45 °C, -44 °C, -43 °C, -42 °C, -41 °C, -40 °C, -39 °C, -38 °C, -37 °C, -36 °C o -35 °C.

43. La formulación estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42, en la que la composición es líquida.

44. La formulación estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-39, en la que la composición se liofiliza.

45. Una composición liofilizada, en la que la composición está sustancialmente deshidratada y es capaz de formar la formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-39 mediante la reconstitución de la composición liofilizada con diluyente.

46. La composición liofilizada de acuerdo con la reivindicación 45, en la que la reconstitución comprende combinar la composición liofilizada con agua para inyección (WFI).

47. La formulación estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43 o la composición liofilizada de una cualquiera de las reivindicaciones 44-46, en la que la formulación o composición está presente en un recipiente de dosificación unitaria.

48. La formulación estable o la composición liofilizada de la reivindicación 47, en la que el recipiente de dosificación unitaria es un vial.

49. La formulación estable o la composición liofilizada de la reivindicación 48, en la que el vial es un vial de vidrio sellado.

50. Un procedimiento para reducir la degradación de un producto farmacéutico terapéutico después de congelar-descongelar dicho producto, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el producto farmacéutico terapéutico;
- (b) 1-100 mM de una o más sales;
- (c) un agente tampón;
- (d) 0,001-0,05 % en peso de uno o más tensioactivos no iónicos;
- (e) 3-10 % en peso de uno o más azúcares; y
- (f) agua,
- (g) a un pH de 4,5 a 7,5; y

(h) opcionalmente, uno o más aminoácidos, y congelar dicha composición durante una duración a una temperatura por encima de -80 °C y hasta -10 °C, tal como una temperatura de -70 °C a -15 °C, -60 °C a -20 °C, -50 °C a -30 °C, o -45 °C a -35 °C, en la que se recupera el 60 % o más del producto farmacéutico terapéutico después de la descongelación en comparación con el mismo producto almacenado a -80 °C durante la misma duración.

51. Un procedimiento para reducir la degradación de un producto farmacéutico terapéutico después de congelar-descongelar dicho producto, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el producto terapéutico;
- (b) 25 mM de cloruro de sodio;
- (c) 5 mM de cloruro de magnesio;
- (d) 25 mM de acetato de sodio;
- (e) 0,01 % en peso de poloxámero 188;
- (f) 5,4 % en peso de sacarosa; y
- (g) agua;
- (h) a un pH de 5 a 5,5; y

congelar dicha composición durante una duración a una temperatura por encima de -80 °C y hasta -10 °C, tal como una temperatura de -70 °C a -15 °C, -60 °C a -20 °C, -50 °C a -30 °C, o -45 °C a -35 °C, en la que se recupera el 60 % o más del producto farmacéutico terapéutico después de la descongelación en comparación con el mismo producto almacenado a -80 °C durante la misma duración.

52. Un procedimiento para conservar al menos el 50 % de la potencia relativa de un producto farmacéutico terapéutico después de congelar-descongelar dicho producto, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el producto terapéutico;
- (b) 25 mM de cloruro de sodio;
- (c) 5 mM de cloruro de magnesio;
- (d) 25 mM de acetato de sodio;
- (e) 0,01 % en peso de poloxámero 188;
- (f) 5,4 % en peso de sacarosa; y
- (g) agua;
- (h) a un pH de 5 a 5,5; y

congelar dicha composición durante una duración a una temperatura por encima de -60 ° C y hasta -10 ° C, tal como, por ejemplo -60 ° C a -10 ° C, -50 ° C a -20 ° C, -45 ° C a -25 ° C, o -30 ° C a -40 ° C, en la que después de la descongelación, dicho producto farmacéutico presenta al menos un 50 % de la potencia relativa en comparación con el mismo producto almacenado a -80 ° C durante la misma duración.

53. Un procedimiento para reducir la degradación de un producto farmacéutico terapéutico, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el producto terapéutico;
- (b) 10 mM de Tris;
- (c) 75 mM de cloruro de sodio;
- (d) 0,005 % en peso de poloxámero 188;
- (e) 5 % en peso de sacarosa;
- (f) agua;
- (g) a un pH de 7,3; y

liofilizar dicha composición y almacenarla durante una duración a una temperatura entre -20 ° C y 8 ° C, tal como una temperatura de -20 ° C a 0 ° C o 0 ° C a 8 ° C, en la que se recupera el 60 % o más del producto farmacéutico terapéutico después de reconstituir la composición liofilizada en comparación con el mismo producto almacenado a -80 ° C sin liofilización.

54. Un procedimiento para reducir la degradación de un producto farmacéutico terapéutico, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el producto terapéutico;
- (b) 10 mM de citrato de sodio;
- (c) 75 mM de cloruro de sodio;
- (d) 0,001 % en peso de poloxámero 188;
- (e) 7 % en peso de sacarosa; y
- (f) agua;
- (g) a un pH de 6,0; y

liofilizar dicha composición y almacenarla durante una duración a una temperatura entre -20 ° C y 8 ° C, tal como una temperatura de -20 ° C a 0 ° C o 0 ° C a 8 ° C, en la que se recupera el 60 % o más del producto farmacéutico terapéutico después de reconstituir la composición liofilizada en comparación con el mismo producto almacenado a -80 ° C sin liofilización.

55. Un procedimiento para conservar al menos el 50 % de la potencia relativa de un producto farmacéutico terapéutico, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el producto terapéutico;
- (b) 10 mM de Tris;
- (c) 75 mM de cloruro de sodio;
- (d) 0,005 % en peso de poloxámero 188;
- (e) 5 % en peso de sacarosa;
- (f) agua; y
- (g) a un pH de 7,3; y

liofilizar dicha composición y almacenarla durante una duración a una temperatura entre -20 °C y 8 °C, tal como una temperatura de -20 °C a 0 °C o 0 °C a 8 °C, en la que dicho producto farmacéutico presenta al menos un 50 % de la potencia relativa después de reconstituir la composición liofilizada en comparación con el mismo producto almacenado a -80 °C sin liofilización.

56. Un procedimiento para conservar al menos el 50 % de la potencia relativa de un producto farmacéutico terapéutico, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el producto terapéutico;
- (b) 10 mM de citrato de sodio;
- (c) 75 mM de cloruro de sodio;
- (d) 0,001 % en peso de poloxámero 188;
- (e) 7 % en peso de sacarosa; y
- (f) agua;
- (g) a un pH de 6,0; y

liofilizar dicha composición y almacenarla durante una duración a una temperatura entre -20 °C y 8 °C, tal como una temperatura de -20 °C a 0 °C o 0 °C a 8 °C, en la que dicho producto farmacéutico presenta al menos un 50 % de la potencia relativa después de reconstituir la composición liofilizada en comparación con el mismo producto almacenado a -80 °C sin liofilización.

57. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 50-56, en el que el producto farmacéutico terapéutico es un virus adenoasociado recombinante (rAAV).

58. Un procedimiento para reducir la desaminación de aminoácidos en la cápside de un rAAV, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el rAAV;
- (b) 25 mM de cloruro de sodio;
- (c) 5 mM de cloruro de magnesio;

- (d) 25 mM de acetato de sodio;
- (e) 0,01 % en peso de poloxámero 188;
- (f) 5,4 % en peso de sacarosa; y
- (g) agua; y
- (h) a un pH de 5 a 5,5.

59. Un procedimiento para reducir la degradación de proteínas víricas de un producto de rAAV después de congelar y descongelar la composición, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el rAAV;
- (b) 25 mM de cloruro de sodio;
- (c) 5 mM de cloruro de magnesio;
- (d) 25 mM de acetato de sodio;
- (e) 0,01 % en peso de poloxámero 188;
- (f) 5,4 % en peso de sacarosa; y
- (g) agua; y
- (h) a un pH de 5 a 5,5; y

almacenar dicha composición congelada durante una duración a una temperatura entre -80 °C y hasta -10 °C, tal como una temperatura de -70 °C a -15 °C, -60 °C a -20 °C, -50 °C a -30 °C, o -45 °C a -35 °C, en la que el cambio en la proporción VP1:VP3 es menor del 20 % en la composición descongelada en comparación con antes de congelar dicha composición.

60. Un procedimiento para reducir la desaminación de aminoácidos en la cápside de un rAAV, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el rAAV;
- (b) 10 mM de Tris;
- (c) 75 mM de cloruro de sodio;
- (d) 0,005 % en peso de poloxámero 188;
- (e) 5 % en peso de sacarosa; y
- (f) agua; y
- (g) a un pH de 7,3.

61. Un procedimiento para reducir la desaminación de aminoácidos en la cápside de un rAAV, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el rAAV;
- (b) 10 mM de citrato de sodio;
- (c) 75 mM de cloruro de sodio;

- (d) 0,001 % en peso de poloxámero 188;
- (e) 7 % en peso de sacarosa; y
- (f) agua; y
- (g) a un pH de 6,0.

62. Un procedimiento para reducir la concentración de partículas subvisibles (SVP) de un producto de rAAV después de congelar-descongelar dicho producto, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el rAAV;
- (b) 25 mM de cloruro de sodio;
- (c) 5 mM de cloruro de magnesio;
- (d) 25 mM de acetato de sodio;
- (e) 0,01 % en peso de poloxámero 188;
- (f) 5,4 % en peso de sacarosa; y
- (g) agua;
- (h) a un pH de 5 a 5,5; y

congelar dicha composición durante al menos un año a -20 °C, en el que después de la descongelación, la concentración de SVP es menor que 100 partículas por ml para partículas de 10 mm o más grandes, y menor que 10 partículas por ml para partículas de 25 mm o más grandes.

63. Un procedimiento para reducir la concentración de partículas subvisibles (SVP) de un producto de rAAV después de congelar-descongelar dicho producto, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el rAAV;
- (b) 25 mM de cloruro de sodio;
- (c) 5 mM de cloruro de magnesio;
- (d) 25 mM de acetato de sodio;
- (e) 0,01 % en peso de poloxámero 188;
- (f) 5,4 % en peso de sacarosa; y
- (g) agua;
- (h) a un pH de 5 a 5,5; y

congelar dicha composición durante al menos un año a -20 °C, en el que después de la descongelación, la concentración de SVP es menor que 50 partículas por ml

para partículas de 10 mm o más grandes, y menor que 5 partículas por ml para partículas de 25 mm o más grandes

64. Un procedimiento para reducir la concentración de partículas subvisibles (SVP) de un producto de rAAV después de 5 ciclos de congelación-descongelación de dicho producto, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el rAAV;
- (b) 25 mM de cloruro de sodio;
- (c) 5 mM de cloruro de magnesio;
- (d) 25 mM de acetato de sodio;
- (e) 0,01 % en peso de poloxámero 188;
- (f) 5,4 % en peso de sacarosa; y
- (g) agua;
- (h) a un pH de 5 a 5,5; y

congelar dicha composición durante una duración a una temperatura por encima de -80 °C y hasta -10 °C, tal como una temperatura de -70 °C a -15 °C, -60 °C a -20 °C, -50 °C a -30 °C, o -45 °C a -35 °C, en la que dicha composición se descongela y se vuelve a congelar cinco veces, y en la quinta descongelación, la concentración de SVP es menor que 100 partículas por ml para partículas de 10 mm o más grandes, y menor que 10 partículas por ml para partículas de 25 mm o más grandes.

65. Un procedimiento para reducir la concentración de partículas subvisibles (SVP) de un producto de rAAV después de 5 ciclos de congelación-descongelación de dicho producto, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el rAAV;
- (b) 25 mM de cloruro de sodio;
- (c) 5 mM de cloruro de magnesio;
- (d) 25 mM de acetato de sodio;
- (e) 0,01 % en peso de poloxámero 188;
- (f) 5,4 % en peso de sacarosa; y
- (g) agua;
- (h) a un pH de 5 a 5,5; y

congelar dicha composición durante una duración a una temperatura por encima de -80 °C y hasta -10 °C, tal como una temperatura de -70 °C a -15 °C, -60 °C a -20 °C, -50 °C a -30 °C, o -45 °C a -35 °C, en la que dicha composición se descongela y se

vuelve a congelar cinco veces, y en la quinta descongelación, la concentración de SVP es menor que 50 partículas por ml para partículas de 10 mm o más grandes, y menor que 5 partículas por ml para partículas de 25 mm o más grandes.

66. Un procedimiento para reducir especies de peso molecular alto (HMW) en un producto de rAAV después de 5 ciclos de congelación-descongelación de dicho producto, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el rAAV;
- (b) 25 mM de cloruro de sodio;
- (c) 5 mM de cloruro de magnesio;
- (d) 25 mM de acetato de sodio;
- (e) 0,01 % en peso de poloxámero 188;
- (f) 5,4 % en peso de sacarosa; y
- (g) agua;
- (h) a un pH de 5 a 5,5; y

congelar dicha composición durante una duración a una temperatura por encima de -80 ° C y hasta -10 ° C, tal como una temperatura de -70 ° C a -15 ° C, -60 ° C a -20 ° C, -50 ° C a -30 ° C, o -45 ° C a -35 ° C, en la que dicha composición se descongela y se vuelve a congelar cinco veces, y en la quinta descongelación, las especies de HMW se incrementan en menos del 3 % en peso en comparación con el mismo producto a T0, según se mide por ultracentrifugación analítica.

67. Un procedimiento para reducir especies de peso molecular alto (HMW) en un producto de rAAV después de congelar y descongelar dicho producto, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el rAAV;
- (b) 25 mM de cloruro de sodio;
- (c) 5 mM de cloruro de magnesio;
- (d) 25 mM de acetato de sodio;
- (e) 0,01 % en peso de poloxámero 188;
- (f) 5,4 % en peso de sacarosa; y
- (g) agua;
- (h) a un pH de 5 a 5,5; y

congelar dicha composición durante al menos un año a -20 ° C, en el que después de la descongelación, las especies de HMW se incrementan en menos del 3 % en peso en comparación con el mismo producto a T0, según se mide por ultracentrifugación analítica.

68. Un procedimiento para reducir la degradación de proteínas víricas de un producto de rAAV después de liofilizar el producto, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el rAAV;
- (b) 10 mM de Tris;
- (c) 75 mM de cloruro de sodio;
- (d) 0,005 % en peso de poloxámero 188;
- (e) 5 % en peso de sacarosa;
- (f) agua; y
- (g) a un pH de 7,3; y

almacenar dicha composición liofilizada durante una duración a una temperatura entre -20 °C y 8 °C, tal como una temperatura de -20 °C a 0 °C o 0 °C a 8 °C, en la que el cambio en la proporción VP1:VP3 es menor del 20 % en el producto liofilizado reconstituido en comparación con antes de la liofilización.

69. Un procedimiento para reducir la degradación de proteínas víricas de un producto de rAAV después de liofilizar el producto, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el rAAV;
- (b) 10 mM de citrato de sodio;
- (c) 75 mM de cloruro de sodio;
- (d) 0,001 % en peso de poloxámero 188;
- (e) 7 % en peso de sacarosa; y
- (f) agua;
- (g) a un pH de 6,0; y

almacenar dicha composición liofilizada durante una duración a una temperatura entre -20 °C y 8 °C, tal como una temperatura de -20 °C a 0 °C o 0 °C a 8 °C, en la que el cambio en la proporción VP1:VP3 es menor del 20 % en el producto liofilizado reconstituido en comparación con antes de la liofilización.

70. Un procedimiento un procedimiento para reducir la concentración de partículas subvisibles (SVP) de un producto de rAAV, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el rAAV;
- (b) 10 mM de Tris;
- (c) 75 mM de cloruro de sodio;

- (d) 0,005 % en peso de poloxámero 188;
- (e) 5 % en peso de sacarosa; y
- (f) agua; y
- (g) a un pH de 7,3; y

almacenar dicha composición liofilizada durante una duración a una temperatura entre -20 °C y 8 °C, tal como una temperatura de -20 °C a 0 °C o 0 °C a 8 °C, en la que la formulación se somete a un ciclo de liofilización y la SVP es menor que 100 partículas por ml para partículas de 10 mm o más grandes, y menor que 10 partículas por ml para partículas de 25 mm o más grandes.

71. Un procedimiento un procedimiento para reducir la concentración de partículas subvisibles (SVP) de un producto de rAAV, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el rAAV;
- (b) 10 mM de Tris;
- (c) 75 mM de cloruro de sodio;
- (d) 0,005 % en peso de poloxámero 188;
- (e) 5 % en peso de sacarosa; y
- (f) agua; y
- (g) a un pH de 7,3; y

almacenar dicha composición liofilizada durante una duración a una temperatura entre -20 °C y 8 °C, tal como una temperatura de -20 °C a 0 °C o 0 °C a 8 °C, en la que la formulación se somete a un ciclo de liofilización y la SVP es menor que 50 partículas por ml para partículas de 10 mm o más grandes, y menor que 5 partículas por ml para partículas de 25 mm o más grandes.

72. Un procedimiento un procedimiento para reducir la concentración de partículas subvisibles (SVP) de un producto de rAAV, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el rAAV;
- (b) 10 mM de citrato de sodio;
- (c) 75 mM de cloruro de sodio;
- (d) 0,001 % en peso de poloxámero 188;
- (e) 7 % en peso de sacarosa; y
- (f) agua;
- (g) a un pH de 6,0; y

almacenar dicha composición liofilizada durante una duración a una temperatura entre -20 °C y 8 °C, tal como una temperatura de -20 °C a 0 °C o 0 °C a 8 °C, en la que la formulación se somete a un ciclo de liofilización y la SVP es menor que 100 partículas por ml para partículas de 10 mm o más grandes, y menor que 10 partículas por ml para partículas de 25 mm o más grandes.

73. Un procedimiento un procedimiento para reducir la concentración de partículas subvisibles (SVP) de un producto de rAAV, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el rAAV;
- (b) 10 mM de citrato de sodio;
- (c) 75 mM de cloruro de sodio;
- (d) 0,001 % en peso de poloxámero 188;
- (e) 7 % en peso de sacarosa; y
- (f) agua;
- (g) a un pH de 6,0; y

almacenar dicha composición liofilizada durante una duración a una temperatura entre -20 °C y 8 °C, tal como una temperatura de -20 °C a 0 °C o 0 °C a 8 °C, en la que la formulación se somete a un ciclo de liofilización y la SVP es menor que 50 partículas por ml para partículas de 10 mm o más grandes, y menor que 5 partículas por ml para partículas de 25 mm o más grandes.

74. Un procedimiento para reducir especies de peso molecular bajo (LMW) en un producto de rAAV después de liofilizar el producto, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el rAAV;
- (b) 10 mM de citrato de sodio;
- (c) 75 mM de cloruro de sodio;
- (d) 0,001 % en peso de poloxámero 188;
- (e) 7 % en peso de sacarosa; y
- (f) agua;
- (g) a un pH de 6,0; y

almacenar dicha composición liofilizada durante una duración a una temperatura entre -20 °C y 8 °C, tal como una temperatura de -20 °C a 0 °C o 0 °C a 8 °C, en la que el producto liofilizado se reconstituye y las especies de LMW son menos del 5 % en peso en comparación con el mismo producto sin liofilización, según se mide mediante

ultracentrifugación analítica.

75. Un procedimiento para reducir especies de peso molecular bajo (LMW) en un producto de rAAV después de liofilizar el producto, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el rAAV;
- (b) 10 mM de Tris;
- (c) 75 mM de cloruro de sodio;
- (d) 0,005 % en peso de poloxámero 188;
- (e) 5 % en peso de sacarosa;
- (f) agua; y
- (g) a un pH de 7,3; y

almacenar dicha composición liofilizada durante una duración a una temperatura entre -20 °C y 8 °C, tal como una temperatura de -20 °C a 0 °C o 0 °C a 8 °C, en la que el producto liofilizado se reconstituye y las especies de LMW son menos del 5 % en peso en comparación con el mismo producto sin liofilización, según se mide mediante ultracentrifugación analítica.

76. Un procedimiento para reducir especies de peso molecular alto (HMW) en un producto de rAAV después de liofilizar el producto, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el rAAV;
- (b) 10 mM de citrato de sodio;
- (c) 75 mM de cloruro de sodio;
- (d) 0,001 % en peso de poloxámero 188;
- (e) 7 % en peso de sacarosa;
- (f) agua;
- (g) a un pH de 6,0; y

almacenar dicha composición liofilizada durante una duración a una temperatura entre -20 °C y 8 °C, tal como una temperatura de -20 °C a 0 °C o 0 °C a 8 °C, en la que el producto liofilizado se reconstituye y las especies de HMW se incrementan en menos del 3 % en peso en comparación con el mismo producto sin liofilización, según se mide por ultracentrifugación analítica.

77. Un procedimiento para reducir el peso molecular alto (HMW) en un producto de rAAV después de liofilizar el producto, comprendiendo el procedimiento preparar una composición que comprende:

- (a) el rAAV;
- (b) 10 mM de Tris;
- (c) 75 mM de cloruro de sodio;
- (d) 0,005 % en peso de poloxámero 188;
- (e) 5 % en peso de sacarosa;
- (f) agua; y
- (g) a un pH de 7,3; y

almacenar dicha composición liofilizada durante una duración a una temperatura entre -20 °C y 8 °C, tal como una temperatura de -20 °C a 0 °C o 0 °C a 8 °C, en la que el producto liofilizado se reconstituye y las especies de HMW se incrementan en menos del 3 % en peso en comparación con el mismo producto sin liofilización, según se mide por ultracentrifugación analítica.

78. El procedimiento de las reivindicaciones 57-77, en el que el rAAV comprende una cápside derivada de uno o más AAV seleccionados del grupo que consiste en AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV9.47, AAV9(hu14), AAV10, AAV11, AAV12, Rh8, Rh10, Rh74, AAV3B, AAV-2i8, RHM4-1 (VP1, SEQ ID NO: 1, o VP2, SEQ ID NO: 2, o VP3, SEQ ID NO: 3), DJ, DJ8, NP59, Anc-80 y variantes de los mismos.

79. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 57-78, en el que el rAAV comprende un transgén que codifica un polipéptido o un ácido nucleico seleccionado del grupo que consiste en un ARNip, una molécula antisentido, un miARN, una ribozima y un ARNhc.

80. El procedimiento de la reivindicación 79, en el que el rAAV comprende el transgén que codifica GAA (alfa-glucosidasa ácida), ATP7B (ATPasa2 transportadora de cobre), alfa galactosidasa A (GLA), ASS1 (arginosuccinato sintasa), beta-glucocerebrosidasa, beta-hexosaminidasa A, SERPING1 (inhibidor de proteasa C1 o inhibidor de esterasa C1), glucosa-6-fosfatasa, CFTR (proteína reguladora transmembrana de la fibrosis quística), un factor de coagulación (coagulante) sanguínea (factor XIII, factor IX, factor VIII, factor X, factor VII, factor VIIa, proteína C), una ganancia de función del factor de coagulación sanguínea, un anticuerpo, proteína de 65 kDa específica del epitelio pigmentario de la retina (RPE65), eritropoyetina, receptor de LDL (lipoproteína de baja densidad), lipasa de lipoproteína (LPL), ornitina transcarbamilasa (OTC), β -globina, α -globina, espectrina, α -antitripsina, adenosina desaminasa (ADA), un transportador de metales (ATP7A o ATP7),

sulfamidasa, una enzima implicada en enfermedad de almacenamiento lisosómico (ARSA), hipoxantina guanina fosforribosil transferasa, β -25 glucocerebrosidasa, esfingomielinasa, hexosaminidasa lisosómica, cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada, una hormona, un factor de crecimiento, factor de crecimiento similar a la insulina 1 o 2, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor neurotrófico -3 y -4, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor de crecimiento derivado de línea celular de la glía (GDNF), factor de crecimiento transformante α y β , una citocina, α -interferón, β -interferón, interferón- γ , interleucina-2 (IL-2), interleucina-4 (IL-4), interleucina 12 (IL-12), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), linfoxina (LT), un producto génico suicida, timidina cinasa del virus del herpes simple, citosina desaminasa (CD), toxina diftérica (DT), citocromo P450 (CYP), desoxicitidina cinasa (DCK), factor de necrosis tumoral (TNF), una proteína de resistencia a fármacos, una proteína supresora de tumor (por ejemplo, p53, Rb, Wt-1, NF1, Von Hippel–Lindau (VHL), poliposis coli adenomatosa (APC)), un péptido con propiedades inmunomoduladoras, un péptido o proteína tolerogénico o inmunogénico Tregitope o hCDR1 (Edratide), insulina, glucocinasa (GCK), guanilato ciclasa 2D (GUCY2D) (o amaurosis congénita de Leber (LCA) asociada con variantes de GUCY2D (GUCY2D-LCA)), proteína acompañante Rab 1 (REP1) (coroideremia (CHM) codifica REP1), LCA 5 (amaurosis congénita de Leber 5) (LCA-Lebercilina), ornitina cetoácido aminotransferasa (atrofia girada), retinosquisina 1 (retinosquiasis ligada al cromosoma X), USH1C (síndrome de Usher 1C), GTPasa de retinitis pigmentosa ligada al cromosoma X (XLRP), MERTK (formas AR de RP: retinitis pigmentosa), DFNB1 (sordera por conexina 26), ACHM 2, 3 y 4 (acromatopsia), PKD-1+ o PKD-2 (enfermedad poliquística del riñón), TPP1 (tripeptidil peptidasa 1), CLN2 (lipofuscinosis neuronal ceroid 2), una sulfatasa, N-acetilglucosamina-1-fosfato transferasa, catepsina A, GM2-AP (activador del gangliósido GM2), NPC1 (NPC transportador de colesterol intracelular 1), VPC2, una proteína activadora de esfingolípidos, una o más nucleasas con dedos de zinc para la edición del genoma, una o más secuencias donantes usadas como plantillas de reparación para la edición del genoma o variantes de los mismos.

81. El procedimiento de la reivindicación 80, en el que el rAAV comprende el transgén que codifica GAA (alfa-glucosidasa ácida).

82. El procedimiento de la reivindicación 80, en el que el rAAV comprende el transgén que codifica ATP7B (ATPasa2 transportadora de cobre).

83. El procedimiento de la reivindicación 80, en el que el rAAV comprende el transgén que codifica alfa galactosidasa A (GLA).
84. El procedimiento de la reivindicación 80, en el que el rAAV comprende el transgén que codifica ASS1 (arginosuccinato sintasa).
85. El procedimiento de la reivindicación 80, en el que el rAAV comprende el transgén que codifica beta-glucocerebrosidasa.
86. El procedimiento de la reivindicación 80, en el que el rAAV comprende el transgén que codifica beta-hexosaminidasa A.
87. El procedimiento de la reivindicación 80, en el que el rAAV comprende el transgén que codifica SERPING1 (inhibidor de proteasa C1 o inhibidor de esterasa C1).
88. El procedimiento de la reivindicación 80, en el que el rAAV comprende el transgén que codifica glucosa-6-fosfatasa.
89. El procedimiento de la reivindicación 80, en el que el rAAV comprende el transgén que codifica CFTR (proteína reguladora transmembrana de la fibrosis quística).
90. El procedimiento de la reivindicación 80, en el que el rAAV comprende el transgén que codifica un factor de coagulación (coagulante) sanguínea (por ejemplo, factor XIII, factor IX, factor VIII, factor X, factor VII, factor VIIa, proteína C).
91. El procedimiento de las reivindicaciones 27 o 78 en el que el rAAV seleccionado comprende VP1, SEQ ID NO: 1, o VP2, SEQ ID NO: 2, o VP3, SEQ ID NO: 3.
92. El procedimiento de la reivindicación 80 en el que el rAAV seleccionado comprende VP1, SEQ ID NO: 1, o VP2, SEQ ID NO: 2, o VP3, SEQ ID NO: 3.
93. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 2 y 24-26, en la que dicho rAAV comprende una cápside que comprende VP1 de SEQ ID NO 1.
94. La formulación de la reivindicación 93, en la que dicha cápside comprende además una VP2 que comprende la SEQ ID NO: 2.
95. La formulación de la reivindicación 94, en la que dicha cápside comprende además una VP3 de SEQ ID NO: 3.
96. La formulación o el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-92, en la que dicho producto farmacéutico es un rAAV y dicho rAAV comprende una cápside que comprende VP1 de SEQ ID NO 1.
97. La formulación de la reivindicación 96, en la que dicha cápside comprende además una VP2 que comprende la SEQ ID NO: 2.
98. La formulación de la reivindicación 98, en la que dicha cápside comprende además una VP3 de SEQ ID NO: 3.