

REIVINDICACIONES

1. Una composición acuosa que comprende un virus adenoasociado (AAV) y una formulación amortiguadora, caracterizada porque comprende:
 - (i) 1 mM a 100 mM de agente estabilizador que comprende histidina, arginina, lisina, citrato de sodio, citrato de amonio, citrato de potasio, o una combinación de los mismos;
 - (ii) 0 mM a 250 mM de sal farmacéuticamente aceptable que comprende cloruro de sodio, cloruro de amonio, cloruro de potasio o una combinación de los mismos;
 - (iii) 0.0001% (p/p) a 0.01% (p/p) de tensioactivo no iónico que comprende polisorbatos, poloxámeros, poliéteres o la combinación de los mismos; 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 6.9 a 7.7.
3. La composición de conformidad con la Reivindicación 2, caracterizada porque la composición tiene un pH de 7.0 o 7.4.
4. La composición de conformidad con la Reivindicación 1 o 2, caracterizada porque que el agente estabilizador es L-histidina.
5. La composición de conformidad con la Reivindicación 4, caracterizada porque la composición comprende 30 mM a 75 mM, 25 mM a 75 mM o 40 mM a 60 mM de L-histidina.
6. La composición de conformidad con la Reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el agente estabilizador es citrato de sodio.

7. 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.
8. La composición de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, caracterizada porque la composición comprende 30 mM a 100 mM, 100 mM a 250 mM, 150 mM a 200 mM, 125 mM a 175 mM o 150 mM a 160 mM de cloruro de sodio.
9. La composición de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, caracterizada porque:
 - (i) el tensioactivo no iónico es PS80, y/o
 - (ii) el tensioactivo no iónico comprende 0.0005% a 0.006% (p/p), 0.001% a 0.005% (p/p) o 0.002% a 0.004% (p/p) de PS80.
10. La composición de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-9, caracterizada porque no comprende glicina.
11. La composición de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 y 8 a 10, que comprende un virus adenoasociado (AAV) y una formulación amortiguadora, caracterizada porque comprende:
 - (i) 50 mM de L-histidina,
 - (ii) 154 mM de cloruro de sodio,
 - (iii) 0.003% (p/p) de Polisorbato 80 (PS80), y
 - (iv) agua.
12. La composición acuosa de conformidad con la Reivindicación 1, que comprende un virus adenoasociado (AAV) y una formulación amortiguadora, caracterizada porque comprende:
 - (i) de 0.5 mM a 30 mM de agente estabilizador;
 - (ii) de 0 mM a 250 mM de sal farmacéuticamente aceptable;
 - (iii) de 0.0001% (p/p) a 0.01% (p/p) de tensioactivo no iónico; y
 - (iv) agua.

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

21. 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.

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

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

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

25. Una composición liofilizada estable al almacenamiento, caracterizada porque está deshidratada y es capaz de formar la composición de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-24 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).

26. 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 1 mM a 100 mM L-histidina, 0 mM a 250 mM de cloruro de sodio y 0.0001% (p/p) a 0.01% (p/p) de Polisorbato 80 (PS80), y b) agregar AAV, obteniendo así una composición que comprende AAV.

27. 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 0.5 mM a 30 mM de citrato de sodio, 0 mM a 250 mM de cloruro de sodio, 0.0001% (p/p) a 0.01% (p/p) de Polisorbato 80 (PS80), y b) añadir AAV, obteniendo así una composición que comprende AAV.

28. Un método para almacenar de forma estable una composición que comprende un AAV, caracterizado porque comprende combinar el agente estabilizador, la sal farmacéuticamente aceptable, y el tensioactivo no iónico de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 25.

29. Un método para preparar una composición de AAV liofilizada de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-25, de una manera suficiente para producir una composición de AAV liofilizada estable al almacenamiento.

30. La composición de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-25, o el método de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 26-29, caracterizados porque:

(i) el AAV tiene un título que es estable cuando se almacena en un intervalo de temperatura de -80 °C a 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 -80 °C a 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 -20 °C a 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 -20 °C a 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 4 °C a 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 4 °C a 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 4 °C a 18 °C durante al menos 6 meses.

ANR\ANR\ID-969674\WPC22250