

CAVELIER

ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

WEB SITE: www.cavellier.com
E-MAIL: cavellier@cavellier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ, COLOMBIA

Indicacion : 01000546 00000000

Folios: 2

Fecha (IMP): 2004-12-26 16:42:16

11

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION 95

Dependencia: 2002 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

TRÁMITE : 002

EVENTO : 001

ACTUACIÓN : 538

Referencia : Expediente No. 01-050.546
Asunto : Solicitud de patente para: INTERLEUQUINA 2 ESTABILIZADA
Solicitante : BAYER CORPORATION
Fecha de solicitud : 26 de junio de 2001
Publicada en : la Gaceta No. 529 del 27 de junio de 2003

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo No. 03-93,448 por valor de \$335.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 41687 del 24 de diciembre de 2002.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo, para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá,
Señora Jefe,


EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 11996 801 001 5

MRE/JFR/ID-000021/WPC11996

NIT. 860.041.367-3

87

RECEPCION Y CONTROL
NACIONAL : 01000046 00000000
Fecha (MDD): 2003-12-26 16:42:16
Tramite : 1 002 MIENTRAS D 1 REVISAR/ SUB MISION
Dependencia: CORO DIVISION DE NUEVAS LEYECIONES

VIT : 9C0174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 93,440
FECHA : DICIEMBRE 22 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PASO	VT. PASO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	19923721	22/12/2003	16,461,007.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REPTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335,000.00
	TOTAL :	335,000.00

CON: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N.º. _____

616 11996-801-001-5

82

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 01-50546

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 528, DE

FECHA 27 DE JUNIO DE 2003, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2003.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud calga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI

NO **X**

1 78

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
EMILIO FERRERO
Bayer Corporation
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	01-50546
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	00009784
	Folios	

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 2 a 16) y las reivindicaciones 1 a 10 (folios: 17 a 18).

La presente solicitud reivindica prioridad Americana N° US 09/605.577 de 28 de junio de 2000 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de invención:

El objeto de la presente solicitud se refiere a una composición estable de IL-2, humana o una variante de la misma estabilizada con histidina que puede venir en forma liofilizada, que a su vez incluye sacarosa y glicina y donde la solución reconstituida tiene un pH de 5-6,5. Así mismo se reclama la composición donde la IL-2 es una luteína que tiene una sustitución de aminoácido simple N88R.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 38/20,

Claridad de la solicitud:

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción."

Las reivindicación 1 reclama una composición conteniendo IL-2 o una "variante" pero no define con exactitud cuales son las características técnicas de dicha variante y por ende la cláusula resultaría amplia y especulativa.

La reivindicación 3 por su parte contiene términos imprecisos como

"aproximadamente" que no limitan el alcance de la protección solicitada.

De acuerdo con lo anterior, las cláusulas en mención y sus dependientes no serían claras a la luz del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 28 de junio de 2000, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

Se encontró como anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	EP-A-0229016	Interleukin-2 compositions	1987-07-15
2	US-B-4645830	Stable composition of Interleukin-2 and albumin	1987-02-24
3	WO-A-9960128	IL-2 SELECTIVE AGONISTS AND ANTAGONISTS	1999-11-25
4	US-B-5917021	Stabilized monomeric protein compositions	1999-06-29
5	US-B-5358708	Stabilization of protein formulations	1994-10-25

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de Novedad:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica". "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Esta se evaluó por comparación entre lo solicitado y los documentos encontrados en el estado de la técnica y que se relacionan con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

Las reivindicaciones 1 a 3 reclaman una composición estable de Interleuquina -2 humana o una variante estabilizada con histidina, la cual puede ser liofilizada y cuya solución reconstituida tiene un pH de 5,0 a 6,0.

El documento EP-A-0229016, de ahora en adelante D1, revela una composición que comprende IL-2 e histidina, la cual puede liofilizarse y cuya solución acuosa presenta un pH de 5-6,5.

Considerando que los constituyentes de las composiciones aquí reclamadas son los mismos que se habían divulgado en la anterioridad y que además la forma de presentación y propiedades de la formulación también había sido revelada en D1, resulta que la materia objeto de reivindicación en las cláusulas 1 a 3 no es nueva. Adicionalmente cabe mencionar que pequeños cambios en estas composiciones podrían llevar a formulaciones No Inventivas.

Evaluación de Nivel Inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La reivindicación 4 reclama una composición de IL-2+histidina+glicina. Las reivindicaciones 7, 8, 10 se refieren a composiciones de IL- estabilizadas con Histidina, en donde la IL-2 es una muteína, más específicamente N88R. Las cláusulas 5,6,9 reclaman las composiciones de IL-2+histidina que además contienen sacarosa o sacarosa y glicina.

El documento D2 revela una composición farmacéutica estable que comprende una Interleuquina 2, liofilizada o acuosa la cual presenta un pH de 3-6, la cual puede incluir Glicina. El documento WO-A-9960128 ó D3 por su parte evidencia que en el estado del arte es conocida la muteína de Interleuquina-2 (N88R).

Así que la diferencia entre las composiciones reclamadas en las cláusulas 4-10 de la presente solicitud y las anterioridades D2 y D3, es el concepto de estabilizar dicha proteína con Histidina. Sin embargo, el documento US-B-5917021 o D4 revela la estabilización de proteínas monoméricas (IL-2 es monomérica) en composiciones mediante la adición de histidina, glicina y sacarosa para prevenir la agregación de monómeros. Adicionalmente la misma anterioridad menciona que dicha composición puede ser liofilizada y reconstituida fácilmente en agua. Por otra parte, a partir del Documento US-B-5358708 ó D5 se evidencia que la histidina es empleada en la estabilización de citoquinas tales como IFN-gamma, IL-4, GM-CSF)

La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, que era estabilizar una proteína monomérica tal como IL-2 para su formulación acuosa y/o liofilizada resulta obvio partiendo de las composiciones y proteínas divulgadas en D1,D2, ó D3, y de los conceptos de estabilización de proteínas divulgados en D4 y D5.

Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

Evaluación de la Aplicación Industrial:

El artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios".

El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	EP-A-0229016	1-3	Novedad
2	US-B-46445830	1-8,9	Nivel Inventivo
3	WO-A-9960128	7-8-10	Nivel inventivo
4	US-B-5917021	1-10	Nivel Inventivo
5	US-B-5358708	1-10	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

82
81

5

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 31 AGO. 2006

CONCEPTO TÉCNICO N°: 1348	EXAMINADOR TÉCNICO Código N°: 202063	2006-08-25
-------------------------------------	--	-------------------

040908

7



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

① Publication number:

0 229 016
A2

1-88 83

EUROPEAN PATENT APPLICATION

Application number: 8710087.5

② Int. Cl.4: A 61 K 37/02

Date of filing: 05.01.87

Priority: 07.01.86 JP 1846/86

Date of publication of application:
15.07.87 Bulletin 87/29

Designated Contracting States:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

③ Applicant: SHONOGI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA
12, Dosho-machi, 3-chome Higashi-ku, Osaka-shi
Osaka 541 (JP)

SHOGEN N.V.
15 Pietermaai
Willemstad Curacao, Netherlands Antilles (NL)

④ Inventor: Thatcher, David R.
64, Fairway Drive
Groton, Ma. (US)

Shima, Kazuhiko
C-7-403, 3-1, Shinsen-chohimechi
Toyonaka-shi Osaka (JP)

⑤ Representative: Vossius & Partner
Siebertstrasse 4 P.O. Box 88 67 67
D-8000 München 88 (DE)

Interleukin-2 compositions.

⑥ Described are stable interleukin-2 compositions containing serum albumin and showing a pH of 6.1 to 9 in a state of solution, which are useful in the treatment of various cancers or immunodeficiency diseases.

EP 0 229 016 A2

United States Patent [19]

Yasushi et al.

[11] Patent Number: 4,645,830

[45] Date of Patent: Feb. 24, 1987

[54] STABLE COMPOSITION OF INTERLEUKIN-2 AND ALBUMIN

[75] Inventors: Mikura Yasushi; Asada Kenzoku, both of Saita; Toguchi Hajime, Nishinomiya, all of Japan

[73] Assignee: Takeda Chemical Industries, Osaka, Japan

[21] Appl. No.: 720,754

[22] Filed: Apr. 8, 1985

[30] Foreign Application Priority Data

Apr. 9, 1984 [JP] Japan 59-71568
Jan. 23, 1985 [JP] Japan 60-13326
Feb. 25, 1985 [JP] Japan 60-37184

[51] Int. Cl.⁴ A61K 45/02; A61K 37/02

[52] U.S. Cl. 530/351; 435/68; 435/948; 514/2; 514/8; 514/12; 514/21; 530/828

[58] Field of Search 260/112 R, 121; 435/68, 435/172.3, 240, 241, 948; 514/2, 8, 12, 21; 530/351, 828

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,401,736 8/1983 Gills 435/68

4,404,280 9/1983 Gills 435/68
4,462,940 7/1984 Haniach et al. 260/112 R
4,480,289 12/1984 Stern 260/112 R
4,508,833 4/1985 Sonnenborn et al. 260/112 R X
4,518,584 5/1985 Mark et al. 260/112 R X
4,530,787 7/1985 Shaked et al. 530/351
4,572,798 2/1986 Koths et al. 530/351
4,578,335 3/1986 Urdal et al. 435/68
4,604,377 8/1986 Fernandez et al. 530/351 X

OTHER PUBLICATIONS

Rubin et al, PNAS, 77, No. 10, 5928-5932 (1980).

Nature, 302, 305-310 (1983), Taniguchi et al.

Primary Examiner—Howard E. Schain

Attorney, Agent, or Firm—David G. Conlin; Ronald I. Eisenstein

[57] ABSTRACT

The present invention provides an interleukin-2 composition which comprises human serum albumin, a reducing compound or a combination thereof and is adjusted as showing pH of 3 to 6 as a solution. The composition of the present invention is characterized in that interleukin-2 activity is minimized during storage and in the processes of freezing and lyophilization.

16 Claims, No Drawings

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6: C12N 15/26, C07K 14/55, A61K 38/20, G01N 33/50	A1	(11) International Publication Number: WO 99/60128 (43) International Publication Date: 25 November 1999 (25.11.99)
(21) International Application Number: PCT/US99/10643 (22) International Filing Date: 13 May 1999 (13.05.99) (30) Priority Data: 09/080,080 15 May 1998 (15.05.98) US (71) Applicant (for all designated States except US): BAYER CORPORATION [US/US]; 100 Bayer Road, Pittsburgh, PA 15205 (US). (72) Inventors; and (73) Inventors/Applicants (for US only): SHANAFELT, Armon, B. [US/US]; 1309 Rimer Drive, Moraga, CA 94556 (US). GREVE, Jeffrey, M. [US/US]; 1066 Park Hills Road, Berkeley, CA 94708 (US). JESMOK, Gary [US/US]; 485 Carlton Street, Richmond, CA 94805 (US). LEMBACH, Kenneth, J. [US/US]; 662 Park Hill Road, Danville, CA 94526 (US). WETZEL, Gayle, D. [US/US]; 971 Center Avenue, Martinez, CA 94553 (US). (74) Agents: GREENMAN, Jeffrey, M. et al.; Bayer Corporation, 400 Morgan Lane, West Haven, CT 06516-4175 (US).	(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (OH, OM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(54) Title: IL-2 SELECTIVE AGONISTS AND ANTAGONISTS (57) Abstract The invention is directed to a polypeptide comprising a human IL-2 mutain numbered in accordance with wild-type IL-2 wherein said human IL-2 is substituted at at least one of positions 20, 88 or 126, whereby said mutain preferentially activates T cells over NK cells. D20H and I, N88G, I, and R, in particular have a relative T cell-differential activity much greater than native IL-2, with predicted associated reduced <i>in vivo</i> toxicity. The invention also includes polynucleotides coding for the mutains of the invention, vectors containing the polynucleotides, transformed host cells, pharmaceutical compositions comprising the mutains, and therapeutic methods of treatment.		



US005917021A

United States Patent [19]

Lee

[11] Patent Number: 5,917,021

[45] Date of Patent: Jun. 29, 1999

[54] STABILIZED MONOMERIC PROTEIN COMPOSITIONS

[75] Inventor: Lihayng Stanford Lee, Princeton Junction, N.J.

[73] Assignee: Enzon, Inc., Piscataway, N.J.

[21] Appl. No.: 08/819,033

[22] Filed: Mar. 17, 1997

Related U.S. Application Data

[63] Continuation of application No. 08/417,855, Apr. 7, 1995, Pat. No. 5,656,730.

[51] Int. Cl.⁶ A61K 39/395; C07K 16/00

[52] U.S. Cl. 530/387.3; 530/387.7; 530/390.5; 424/133.1; 424/135.1; 435/69.6; 435/69.7; 435/328

[58] Field of Search 530/387.3, 387.7, 530/390.5; 435/69.6, 69.7, 172.1, 172.3; 424/133.1, 135.1, 155.11

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,950,513	4/1976	Jenson	424/94
4,496,537	1/1985	Kwan	424/85
4,597,966	7/1986	Zolton et al.	424/85
4,645,830	2/1987	Yasuhli et al.	530/351
4,704,692	11/1987	Ladner	364/496
4,777,043	10/1988	Bennett et al.	424/94.64
4,806,524	2/1989	Kawaguchi et al.	514/8
4,946,778	8/1990	Ladner et al.	435/69.6
5,096,885	3/1992	Pearlman et al.	514/12
5,260,203	11/1993	Ladner et al.	435/172.3
5,358,708	10/1994	Patel	424/85.1
5,591,828	1/1997	Boalet et al.	530/387.3
5,644,030	7/1997	Paulmann	530/350

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

57-26587	2/1982	Japan
59-181224	10/1984	Japan
700132	11/1979	U.S.S.R.

OTHER PUBLICATIONS

Adams, G.P., et al., "Highly Specific in Vivo Tumor Targeting by Monovalent and Divalent Forms of 741F8 Anti- α -erbB-2 Single-Chain Fv," *Cancer Res.* 53:4026-4034 (1993).

Buchner, J., and Rudolph, R., "Renaturation, Purification and Characterization of Recombinant F_{ab}-Fragments Produced in *Escherichia coli*," *BioTechnology* 9:157-162 (1991).

Buchner, J., et al., "A Method for Increasing the Yield of Properly Folded Recombinant Fusion Proteins: Single-Chain Immunotoxins from Renaturation of Bacterial Inclusion Bodies," *Anal. Biochem.* 205:263-270 (1992).

Colcher, D., et al., "In Vivo Tumor Targeting of a Recombinant Single-Chain Antigen-Binding Protein," *J. Natl. Cancer Inst.* 82:1191-1197 (1990).

Colombo, M.F., et al., "Protein Solvation in Allosteric Regulation: A Water Effect on Hemoglobin," *Science* 256:655-659 (1992).

Crowe, J.H., et al., "Stabilization of dry phospholipid bilayers and proteins by sugars," *Biochem. J.* 242:1-10 (1987).

Holliger, P., et al., "Diabodies": Small bivalent and bispecific antibody fragments," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448 (1993).

Lee, L. Stanford, "Protein Folding and Polymerization Study with a Recombinant Single Chain Antibody," *FASEB J.* 9:A410 (Abstract 2377) (Mar. 1995).

Levine, R.L., "Oxidative Modification of Glutamine Synthetase. II. Characterization of the Ascorbate Model System," *J. Biol. Chem.* 258:11828-11833 (1983).

Mézei, P.S., et al., "Molecular Design of Anti-Tumor Single Chain Fv Species," Third Annual IBC International Conference on Antibody Engineering, San Diego, CA (1992) (one page).

Milenic, D.E., et al., "Construction, Binding Properties, Metabolism, and Tumor Targeting of a Single-Chain Fv Derived from the Pancarcinoma Monoclonal Antibody CC49," *Cancer Res.* 51:6363-6371 (1991).

Müller, J.D., and Nienhaus, G.U., "Ligand Binding to Anti-Fluoreacyl Antibodies: Stability of the Antigen Binding Site," *Biochemistry* 33:6221-6227 (May 1994).

Newton, D.L., et al., "Expression and Characterization of Recombinant Human Eosinophil-derived Neurotoxin and Eosinophil-derived Neurotoxin-Anti-transferrin Receptor α Fv," *J. Biol. Chem.* 269:26739-26745 (Oct. 1994).

Pantoliano, M.W., et al., "Conformational Stability, Folding, and Ligand-Binding Affinity of Single-Chain Fv Immunoglobulin Fragments Expressed in *Escherichia coli*," *Biochemistry* 30:10117-10125 (1991).

Rand, R.P., "Raising Water to New Heights," *Science* 256:618 (1992).

Sawyer, J.R., et al., "The effects of induction conditions on production of a soluble anti-tumor α Fv in *Escherichia coli*," *Protein Engineering* 7:1401-1406 (Nov. 1994).

Wang, Y.J., and Hanson, M.A., "Parenteral Formulations of Proteins and Peptides: Stability and Stabilizers," *J. Parenteral Sci. and Technol.* 42(Suppl.):S4-S26 (1988).

(List continued on next page.)

Primary Examiner—Julie Reeves

Attorney, Agent, or Firm—Stearns, Kessler, Goldstein & Fox P.L.L.C.

[57]

ABSTRACT

The present invention relates to a stabilized protein composition comprising a monomeric protein and a storage-stabilizing amount of sucrose, histidine or glycine, which is sufficient to inhibit aggregation of the protein molecules during freeze/thaw cycles, and methods therefor. More particularly, this invention relates to pharmaceutically-acceptable, single-chain antigen-binding protein compositions having increased frozen-storage stability, especially to freeze/thaw cycles.

13 Claims, No Drawings

United States Patent [19]
Patel

US005358708A

[11] **Patent Number:** 5,358,708
[45] **Date of Patent:** Oct. 25, 1994

[34] **STABILIZATION OF PROTEIN FORMULATIONS**

[75] **Inventor:** Sumas T. Patel, Neahanic Station, N.J.

[73] **Assignee:** Schering Corporation, Kenilworth, N.J.

[21] **Appl. No.:** 11,491

[22] **Filed:** Jan. 29, 1993

[51] **Int. Cl.** A61K 48/05

[52] **U.S. Cl.** 424/85.1; 424/85.2; 530/351

[58] **Field of Search** 530/351; 424/85.1, 85.2, 424/85.4, 85.5, 85.6, 85.7

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,930,513	4/1976	Jensen	424/94
4,440,679	4/1984	Fernandes et al.	530/350
4,496,337	1/1983	Kwan	424/83
4,643,830	2/1987	Yamachi et al.	530/351
4,675,183	6/1987	Kato et al.	424/85.4
4,777,043	10/1988	Bennett et al.	424/94.64
4,806,324	2/1989	Kawaguchi et al.	514/8
4,824,674	4/1989	Becker et al.	424/85.7
4,835,134	8/1989	Yamahira et al.	424/85.7
4,893,716	1/1990	Goldstein et al.	424/85.5
4,983,386	1/1991	Kamishita et al.	424/85.4
4,992,419	2/1991	Wong et al.	514/12 X

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0082481 6/1983 European Pat. Off. .
0163111 4/1983 European Pat. Off. .

9181223 6/1984 Japan .
9181224 10/1984 Japan .
9213614 9/1992 World Int. Prop. O. .

OTHER PUBLICATIONS

R. L. Levine, "Oxidative Modification of Glutamine Synthetase," in *Journal of Biological Chemistry*, vol. 258, pp. 11828-11833 (1983).

A. Amici, R. L. Levine, L. Tsai & E. R. Stadtman, "Conversion of Amino Acid Residues in Proteins and Amino Acid Polymers to Carbonyl Derivatives by Metal-Catalyzed Oxidation Reactions," in *Journal of Biological Chemistry*, vol. 264, pp. 3341-3346 (1989).

Y.-C. J. Wang & M. A. Hanson, "Parenteral Formulations of Proteins and Peptides: Stability and Stabilizers," in *Journal of Parenteral Science & Technology*, vol. 42, Supplement 1988, pp. 53-526.

Derwent Abstract 84-292020/47 of Japanese Patent Application 59/181,224.

Derwent Abstract 22858 E/12 of Japanese Patent Application 57/26,587.

Primary Examiner—Michael G. Wityshyn

Assistant Examiner—C. Sayala

Attorney, Agent, or Firm—Eric S. Dickar; John J. Maltner; Robert A. Franks

[57] **ABSTRACT**

Aqueous formulations of an interferon, a granulocyte-macrophage colony-stimulating factor or an interleukin are made to have extended storage lifetimes by incorporating methionine, histidine or mixtures thereof.

12 Claims, 3 Drawing Sheets