



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ FORMULACIONES ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS

ANTI-RECEPTOR DE INTERLEUQUINA -6 (IL-6R)

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO _____ NEW YORK, TARRYTOWN, ESTADOS UNIDOS D E AMERICA

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

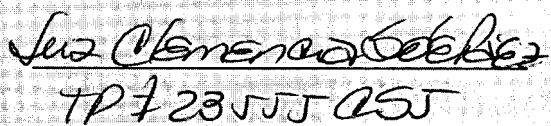


No. 12-132768- -00000-0000

Fecha: 2012-08-08 11:29:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/020457	Fecha 2011/01/07
Publicación Internacional No.		WO 2011/085158 A3	Fecha 2011/07/14
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
FORMULACIONES ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE INTERLEUQUINA-6 (IL-6R)			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 009/000, A61K 009/008, A61K 031/485, A61K 039/395			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		777 Old Saw Mill River Road	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Tarrytown 10591-6707	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		New York	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. DIX		Daniel B.	Estadounidense
2. GRAHAM		Kenneth S.	Estadounidense
3. KAMEN		Douglas E.	Estadounidense
4. WALSH		Scott M.	Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
1. Estados Unidos de América		New York	Lagrangeville 12540 55 Memory Trail,
2. Estados Unidos de América		New York	Pleasant Valley 12569 218 Robbout Road,
3. Estados Unidos de América		New York	Poughquag 12570 21 Lyndsey Lane,
4. Estados Unidos de América		New York	Tarrytown 10591 302 Watch Hill Dr,
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			

9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
U.S.A.		US	61/293,227
U.S.A.		US	12/986,223
(32) FECHA (AAAA/MM/DD)			
2010/01/08			
2011/01/07			
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 12-0079030 No. 12-0079031 No. 12-0079002	Fecha: 2012/08/01 Fecha: 2012/08/01 Fecha: 2012/08/01
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)			
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma 	
C.C 35.456.344 de Usaquen		Tarjeta Profesional 23.555	

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>43</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>33</u> 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: <u>4</u> 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medinas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. ☒ Comprobante de pago por 23 reivindicaciones adicionales a 10, por valor de \$690.000.

FIGURA CARACTERISTICA

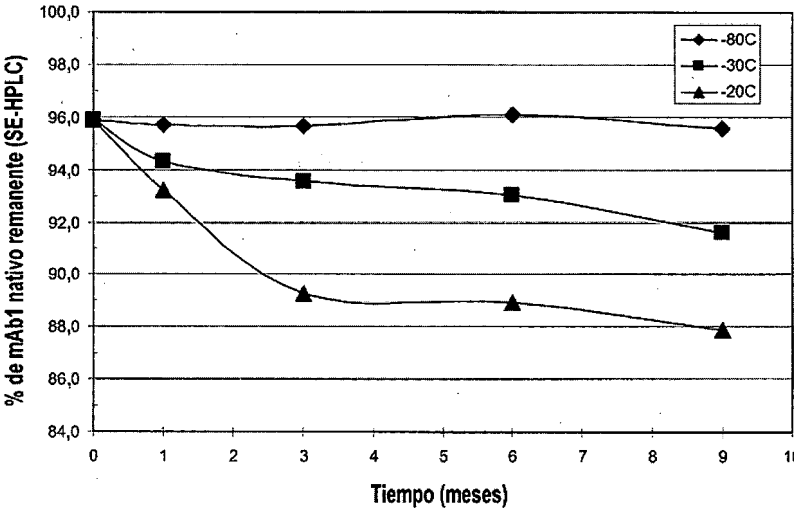


Figura 1

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/08 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2011/020457

(22) International Filing Date:
7 January 2011 (07.01.2011)

(25) Filing Language:
English

(26) Publication Language:
English

(30) Priority Data:
61/293,227 8 January 2010 (08.01.2010) US
12/986,223 7 January 2011 (07.01.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): RE-GENERON PHARMACEUTICALS, INC. [US/US];
777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707 (US).

(72) Inventors; and

(71) Applicants : DIX, Daniel, B. [US/US]; 55 Memory Trail, Lagrangeville, NY 12540 (US). GRAHAM, Kenneth, S. [US/US]; 218 Robbout Road, Pleasant Valley, NY 12569 (US). KAMEN, Douglas, E. [US/US]; 21 Lyndsey Lane, Poughquag, NY 12570 (US). WALSH, Scott, M. [US/US]; 302 Watch Hill Dr, Tarrytown, NY 10591 (US).

(74) Agent: ZAHNER, Joseph, E.; Senior Patent Agent, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:

— with international search report (Art. 21(3))

— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

— with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))
- (88) Date of publication of the international search report:
22 March 2012

(54) Title: STABILIZED FORMULATIONS CONTAINING ANTI-INTERLEUKIN-6 RECEPTOR (IL-6R) ANTIBODIES

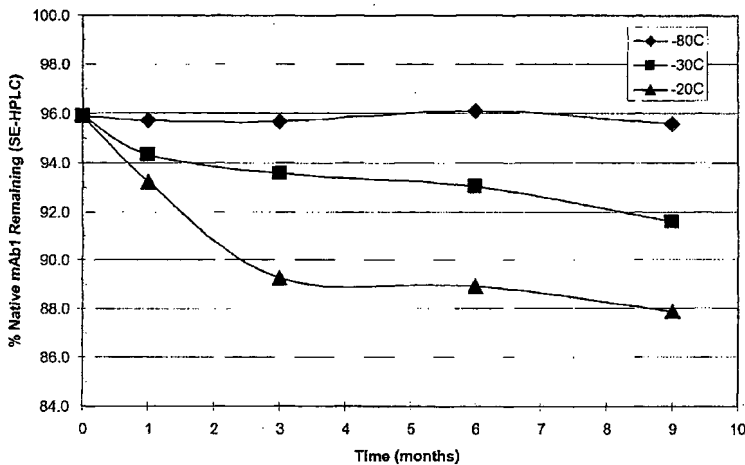


Figure 1

(57) Abstract: The present invention provides pharmaceutical formulations comprising a human antibody that specifically binds to human interleukin-6 receptor (hIL-6R). The formulations may contain, in addition to an anti-hIL-6R antibody, at least one amino acid, at least one sugar, and/or at least one non-ionic surfactant. The pharmaceutical formulations of the present invention exhibit a substantial degree of antibody stability after storage for several months.

WO 2011/085158 A3

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/08 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2011/020457
- (22) International Filing Date:
7 January 2011 (07.01.2011)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/293,227 8 January 2010 (08.01.2010) US
12/986,223 7 January 2011 (07.01.2011) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707 (US).
- (72) Inventors; and
- (71) Applicants : DIX, Daniel, B. [US/US]; 55 Memory Trail, Lagrangeville, NY 12540 (US). GRAHAM, Kenneth, S. [US/US]; 218 Robbott Road, Pleasant Valley, NY 12569 (US). KAMEN, Douglas, E. [US/US]; 21 Lyndsey Lane, Poughquag, NY 12570 (US). WALSH, Scott, M. [US/US]; 302 Watch Hill Dr, Tarrytown, NY 10591 (US).
- (74) Agent: ZAHNER, Joseph, E.; Senior Patent Agent, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))
— with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

(54) Title: STABILIZED FORMULATIONS CONTAINING ANTI-INTERLEUKIN-6 RECEPTOR (IL-6R) ANTIBODIES

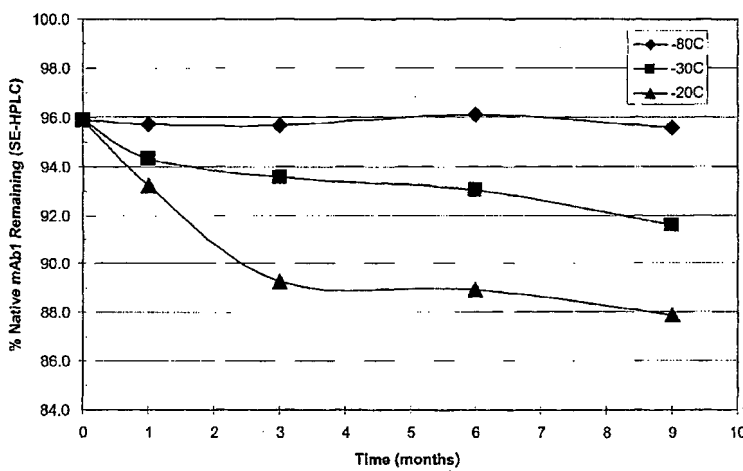


Figure 1

(57) Abstract: The present invention provides pharmaceutical formulations comprising a human antibody that specifically binds to human interleukin-6 receptor (hIL-6R). The formulations may contain, in addition to an anti-hIL-6R antibody, at least one amino acid, at least one sugar, and/or at least one non-ionic surfactant. The pharmaceutical formulations of the present invention exhibit a substantial degree of antibody stability after storage for several months.

WO 2011/085158 A2

FORMULACIONES ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE INTERLEUQUINA-6 (IL-6R)

Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de las formulaciones de anticuerpos terapéuticos. De manera más específica, la presente invención se refiere al campo de las formulaciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo humano que se une de modo específico al receptor de interleuquina-6 humana.

LISTADO DE SECUENCIAS

Junto con la presente descripción se presenta un archivo de texto conforme a ASCII del listado de secuencias. Los contenidos del archivo de texto se incorporan en la presente como referencia. El archivo de texto que contiene el listado de secuencias se denomina "IL6RAbFormulationSeqList", se creó el 7 de enero, 2010, y contiene 37.387 bytes.

ANTECEDENTES

Las macromoléculas terapéuticas (por ejemplo, anticuerpos) deben formularse de manera que no sólo las moléculas sean adecuadas para la administración a pacientes sino también para que mantengan su estabilidad durante la conservación. Por ejemplo, los anticuerpos terapéuticos en disolución líquida son propensos a la degradación, la agregación y/o a modificaciones químicas indeseables a menos que la disolución haya sido formulada de modo adecuado. La estabilidad de un anticuerpo en una formulación líquida depende no sólo del tipo de excipientes utilizados en la formulación sino también de las cantidades y proporciones de los excipientes entre sí. Además, deben tomarse en cuenta otras consideraciones, además de la estabilidad, cuando se prepara una formulación líquida de anticuerpos. Los ejemplos de estas otras consideraciones incluyen la viscosidad de la disolución y la concentración de anticuerpo que puede alojar una formulación dada. Por tanto, cuando se formula un anticuerpo terapéutico debe ponerse mucha atención en conseguir una formulación que permanezca estable, que contenga una concentración adecuada de anticuerpo, y que posea una viscosidad adecuadas, así como otras propiedades que permitan que la formulación se administre de forma conveniente a los pacientes.

Los anticuerpos contra el receptor de la interleuquina-6 humana (hIL-6R) son un ejemplo de una macromolécula terapéuticamente importante que requiere una formulación adecuada. Los anticuerpos anti-hIL-6R tienen una utilidad clínica para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, tales como la artritis reumatoide, la espondilits anquilosante y otras afecciones. Los ejemplos de anticuerpos anti-IL-6R se

describen, entre otros, en los documentos US 7.582.298; 6.410.691; 5.817.790; 5.795.695; y 6.670.373. Un anticuerpo anti-hIL-6R particularmente importante con un gran potencial terapéutico es el anticuerpo denominado VQ8F-11-21 en el documento US 7.582.298 (también denominado en la presente "mAb1").

- 5 Aunque los anticuerpos anti-hIL-6R son conocidos, siguen siendo necesarias en la técnica nuevas formulaciones farmacéuticas que comprendan anticuerpos anti-hIL-6R que sean suficientemente estables y también adecuadas para la administración a pacientes.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

- 10 La presente invención satisface la necesidad mencionada anteriormente proporcionando formulaciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo humano que se une de modo específico a un receptor de la interleuquina-6 humana (hIL-6R). Las formulaciones de la invención pueden comprender excipientes, además del anticuerpo anti-hIL-6R. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la formulación puede
15 comprender (i) un anticuerpo humano que se une de modo específico a hIL-6R; (ii) al menos un aminoácido; y (iii) al menos un carbohidrato. El aminoácido puede ser, por ejemplo, histidina y/o arginina. El carbohidrato puede ser un azúcar, como por ejemplo sacarosa, glucosa, manitol, lactosa o trehalosa.

- Según ciertas realizaciones de la presente invención, la formulación comprende
20 además un tensioactivo no iónico. El tensioactivo no iónico puede ser, por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 80, monooleato de polioxietilensorbitán, polietilenglicol, etc.

- El anticuerpo contenido en las formulaciones farmacéuticas de la presente invención puede ser cualquier anticuerpo que se una de modo específico a hIL-6R. Los ejemplos de anticuerpos que pueden incluirse en las formulaciones de la invención
25 son anticuerpos que comprenden una región variable de cadena pesada (HCVR) y una región variable de cadena ligera (LCVR), en los que la HCVR comprende una región determinante de la complementariedad de cadena pesada (HCDR1) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20, una HCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22, y una HCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos
30 de SEQ ID NO:24; y en los que la LCVR comprende una región determinante de la complementariedad de cadena ligera (LCDR1) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28, una LCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30, y una LCDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32. En ciertas realizaciones, el anticuerpo contenido en las formulaciones de la presente
35 invención es un anticuerpo que comprende una HCVR que tiene la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO:18, y una LCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:26.

Las formulaciones de anticuerpos de la presente invención pueden contenerse dentro de cualquier recipiente adecuado para conservar formulaciones farmacéuticas.

5 Los ejemplos de dichos recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, viales de vidrio o plástico, jeringas y cartuchos. El recipiente puede ser transparente u opaco (por ejemplo, de color ámbar).

Según ciertos aspectos de la presente invención, las formulaciones farmacéuticas permanecen relativamente estables tras una conservación durante varios días, meses
10 o años a una temperatura dada. Por ejemplo, en ciertos ejemplos de realizaciones de la presente invención, un alto porcentaje del anticuerpo (por ejemplo, 90%, 95%, 96% o mayor) se mantiene en su forma nativa tras al menos 3, 6, 9 o más meses de conservación. El porcentaje de la forma nativa del anticuerpo puede medirse, por ejemplo, mediante SE-HPLC, o mediante cualquier otro método conocido en la
15 técnica. La temperatura de conservación a la cual se mantiene la estabilidad del anticuerpo puede ser, por ejemplo, -80°C, -40°C, -20°C, 0°C, 5°C, 25°C, 45°C, o mayor.

Otras realizaciones de la presente invención serán evidentes tras un análisis de la siguiente descripción detallada.

20 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

La figura 1 muestra el porcentaje de mAb1 nativo remanente, medido mediante SE-HPLC, tras diversas cantidades de tiempo de conservación a -20°C (triángulos negros), -30°C (cuadrados negros), y -80°C (rombos negros).

La figura 2 muestra el porcentaje de especies ácidas del mAb1, medido mediante
25 CEX-HPLC, tras diversas cantidades de tiempo de conservación a -20°C (triángulos negros), -30°C (cuadrados negros), y -80°C (rombos negros).

La figura 3 muestra el porcentaje de mAb1 nativo remanente en diversas formulaciones de excipientes mínimos, medido mediante SE-HPLC, tras diversas cantidades de tiempo de conservación a -30°C. Los rombos negros representan la
30 formulación 1 (mAb1 80 mg/ml, polisorbato 20 al 0,13%, sacarosa al 6%, histidina 10 mM); los cuadrados negros representan la formulación 2 (mAb1 80 mg/ml, polisorbato 20 al 0,13%, histidina 10 mM); los triángulos negros representan la formulación 3 (mAb 80 mg/ml, sacarosa al 1%, histidina 10 mM); los cuadrados blancos representan la formulación 4 (mAb1 80 mg/ml, sacarosa al 2%, histidina 10 mM); los asteriscos
35 representan la formulación 5 (mAb1 80 mg/ml, sacarosa al 4%, histidina 10 mM); los

círculos negros representan la formulación 6 (mAb1 80 mg/ml, sacarosa al 6%, histidina 10 mM); las cruces representan la formulación 7 (anticuerpo 80 mg/ml, histidina 10 mM); y los círculos blancos representan la formulación 8 (anticuerpo 65 mg/ml, histidina 10 mM). Todas las formulaciones se indican en la tabla 6 (véase el ejemplo 2, a continuación).

La figura 4 muestra el porcentaje de mAb1 nativo remanente en diversas formulaciones de excipientes mínimos, medido mediante SE-HPLC, tras diversas cantidades de tiempo de conservación a -20°C. Los rombos negros representan la formulación 1 (mAb1 80 mg/ml, polisorbato 20 al 0,13%, sacarosa al 6%, histidina 10 mM); los cuadrados negros representan la formulación 2 (mAb1 80 mg/ml, polisorbato 20 al 0,13%, histidina 10 mM); los triángulos negros representan la formulación 3 (mAb 80 mg/ml, sacarosa al 1%, histidina 10 mM); los cuadrados blancos representan la formulación 4 (mAb1 80 mg/ml, sacarosa al 2%, histidina 10 mM); los asteriscos representan la formulación 5 (mAb1 80 mg/ml, sacarosa al 4%, histidina 10 mM); los círculos negros representan la formulación 6 (mAb1 80 mg/ml, sacarosa al 6%, histidina 10 mM); las cruces representan la formulación 7 (anticuerpo 80 mg/ml, histidina 10 mM); y los círculos blancos representan la formulación 8 (anticuerpo 65 mg/ml, histidina 10 mM). Todas las formulaciones se indican en la tabla 6 (véase el ejemplo 2, a continuación).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Antes de describir la presente invención, debe entenderse que esta invención no se limita a los métodos y condiciones experimentales particulares descritos, ya que tales métodos y condiciones pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en la presente descripción es únicamente para el propósito de describir realizaciones particulares, y no pretende ser limitante, puesto que el alcance de la presente invención sólo estará limitado por las reivindicaciones adjuntas.

Salvo que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente descripción tienen el significado habitualmente asignado por los expertos en la técnica a la que pertenece esta invención. Tal como se emplea en la presente, el término "aproximadamente", cuando se emplea haciendo referencia a un valor numérico citado concreto, significa que el valor puede variar desde el valor citado en no más del 1%. Por ejemplo, tal como se emplea en la presente, la expresión "aproximadamente 100" incluye 99 y 101, y todos los valores intermedios (por ejemplo, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, etc.).

Aunque se pueden usar cualesquiera métodos y materiales similares o

equivalentes a los descritos en la presente descripción para la práctica o ensayo de la presente invención, los métodos y materiales preferidos se describen a continuación. Todas las publicaciones mencionadas en la presente memoria se incorporan como referencia para la descripción en su totalidad.

5 FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Tal como se emplea en la presente, la expresión "formulación farmacéutica" significa una combinación de al menos un ingrediente activo (por ejemplo, una molécula pequeña, una macromolécula, un compuesto, etc., que es capaz de ejercer un efecto biológico en un ser humano o en un animal no humano), y al menos un
10 ingrediente inactivo que, cuando se combina con el ingrediente activo y/o uno o más ingredientes inactivos adicionales, es adecuada para la administración terapéutica a un ser humano o a un animal no humano. El término "formulación", tal como se emplea en la presente, significa "formulación farmacéutica" a menos que se indique lo contrario de modo específico. La presente invención proporciona formulaciones
15 farmacéuticas que comprenden al menos un polipéptido terapéutico. Según ciertas realizaciones de la presente invención, el polipéptido terapéutico es un anticuerpo que se une de modo específico a un receptor de interleuquina-6 humana (hIL-6R) o su fragmento de unión al antígeno. De modo más específico, la presente invención incluye formulaciones farmacéuticas que comprenden: (i) un anticuerpo humano que
20 se une de modo específico a hIL-6R; (ii) histidina; y (iii) un carbohidrato. En las formulaciones de la presente invención pueden incluirse otros componentes, como por ejemplo al menos un tensioactivo no iónico, y al menos un aminoácido adicional. Los ejemplos específicos de componentes y formulaciones incluidos en la presente invención se describen con detalle a continuación.

25 Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser, en ciertas realizaciones, formulaciones fluidas. Tal como se emplea en la presente, la expresión "formulación fluida" significa una mezcla de al menos dos componentes que existen predominantemente en estado fluido de aproximadamente 5°C a aproximadamente 45°C. Las formulaciones fluidas incluyen, entre otras, las formulaciones líquidas. Las
30 formulaciones fluidas pueden tener una viscosidad baja, moderada o alta, dependiendo de sus constituyentes concretos.

ANTICUERPOS QUE SE UNEN DE MODO ESPECÍFICO A hIL-6R

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender un anticuerpo humano, o su fragmento de unión al antígeno, que se une de modo
35 específico a hIL-6R. Tal como se emplea en la presente, el término "hIL-6R" significa

un receptor de citoquinas humanas que se une de modo específico a la interleuquina-6 (IL-6). En ciertas realizaciones, el anticuerpo contenido en las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se une de modo específico al dominio extracelular de hIL-6R. El dominio extracelular de hIL-6R está representado por la
5 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:74.

El término "anticuerpo", tal como se usa en la presente, pretende hacer referencia, en general, a moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro, así como a sus multímeros (por ejemplo, IgM); sin embargo, las
10 moléculas de inmunoglobulina que están compuestas sólo por cadenas pesadas (es decir, que carecen de cadenas ligeras) también se incluyen dentro de la definición del término "anticuerpo". Cada cadena pesada está compuesta por una región variable de cadena pesada (que se abrevia en la presente como HCVR o VH) y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada está compuesta
15 por tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera está compuesta por una región variable de cadena ligera (que se abrevia en la presente como LCVR o VL) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera comprende un dominio (CL1). Las regiones VH y VL pueden subdividirse además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la
20 complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones flanqueantes (FR). Cada VH y VL consta de tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino al extremo carboxílico en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

A menos que se indique específicamente lo contrario, deberá entenderse que el
25 término "anticuerpo", tal como se emplea en la presente memoria, incluye moléculas de anticuerpo completas así como sus fragmentos de unión al antígeno. La expresión "porción de unión al antígeno" o "fragmento de unión al antígeno" de un anticuerpo (o simplemente "porción de un anticuerpo" o "fragmento de un anticuerpo"), tal como se emplea en la presente descripción, se refiere a uno o más fragmentos de un
30 anticuerpo que conservan la capacidad de unirse de modo específico a hIL-6R.

Un "anticuerpo aislado", tal como se emplea en la presente, pretende hacer referencia a un anticuerpo que está sustancialmente exento de otros anticuerpos que tienen diferentes especificidades antigénicas (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se une de modo específico a hIL-6R está sustancialmente exento de anticuerpos que
35 se unen de modo específico a antígenos diferentes de hIL-6R).

La expresión "se une de modo específico," o similares, significa que un anticuerpo o su fragmento de unión al antígeno forma un complejo con un antígeno que es relativamente estable en condiciones fisiológicas. La unión específica puede caracterizarse por una constante de disociación de al menos aproximadamente 1×10^{-6} M o mayor. En la técnica son bien conocidos los métodos para determinar si dos moléculas se unen de modo específico, e incluyen, por ejemplo, la diálisis en equilibrio, la resonancia de plasmón de superficie, y similares. Un anticuerpo aislado que se une de modo específico a hIL-6R, sin embargo, puede tener reactividad cruzada con otros antígenos, tales como moléculas de IL-6R de otras especies. En el contexto de la presente invención, se considera que los anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, biespecíficos) que se unen a hIL-6R, así como a uno o más antígenos adicionales, se "unen de modo específico" a hIL-6R. Además, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente exento de otros materiales celulares y/o productos químicos.

Los ejemplos de anticuerpos anti-hIL-6R que pueden incluirse en las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se indican en el documento US 7.582.298, cuya descripción se incorpora como referencia en su totalidad.

Según ciertas realizaciones de la presente invención, el anticuerpo anti-hIL-6R, o su fragmento de unión al antígeno, comprende una región determinante de la complementariedad de cadena pesada (HCDR1) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:4, 20, 36 y 52; una HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:6, 22, 38 y 54; y una HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:2, 18, 34 y 50. En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-hIL-6R, o su fragmento de unión al antígeno, comprende dominios HCDR1-HCDR2-HCDR3, respectivamente, seleccionados del grupo que consiste en: (i) SEQ ID NO:4-6-8; (ii) SEQ ID NO:20-22-24; (iii) SEQ ID NO:36-38-40; y (iv) SEQ ID NO:52-54-56.

Según ciertas realizaciones de la presente invención, el anticuerpo anti-hIL-6R, o su fragmento de unión al antígeno, comprende una región determinante de la complementariedad de cadena ligera (LCDR1) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:12, 28, 44 y 60; una LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:14, 30, 46 y 62; y una LCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:16, 32, 48 y 64. En ciertas

realizaciones, el anticuerpo anti-hIL-6R, o su fragmento de unión al antígeno, comprende dominios LCDR1-LCDR2-LCDR3, respectivamente, seleccionados del grupo que consiste en: (i) SEQ ID NO:12-14-16; (ii) SEQ ID NO:28-30-32; (iii) SEQ ID NO:44-46-48; y (iv) SEQ ID NO:60-62-64.

5 En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-hIL-6R, o su fragmento de unión al antígeno, comprende dominios HCDR1-HCDR2-HCDR3/LCDR1-LCDR2-LCDR3, respectivamente, seleccionados del grupo que consiste en: (i) SEQ ID NO:4-6-8/SEQ ID NO:12-14-16; (ii) SEQ ID NO:20-22-24/SEQ ID NO:28-30-32; (iii) SEQ ID NO:36-38-40/SEQ ID NO:44-46-48; y (iv) SEQ ID NO:52-54-56/SEQ ID NO:60-62-
10 64.

En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-hIL-6R, o su fragmento de unión al antígeno, comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:2, 18, 34 y 50. En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-hIL-6R, o su fragmento de unión al
15 antígeno, comprende una región variable de cadena ligera (LCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:10, 26, 42 y 58. En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-hIL-6R, o su fragmento de unión al antígeno, comprende una pareja de secuencias de aminoácidos HCVR/LCVR seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:2/10; 18/26; 34/42; y 50/58.

20 El ejemplo no limitante de anticuerpo empleado en los ejemplos en la presente se denomina "mAb1." Este anticuerpo también se denomina VQ8F11-21 en el documento US 7.582.298. El mAb1 (VQ8F11-21) comprende una pareja de secuencias de aminoácidos HCVR/LCVR que tiene las secuencias SEQ ID NO:18/26, y dominios HCDR1-HCDR2-HCDR3/LCDR1-LCDR2-LCDR3 representados por SEQ
25 ID NO:20-22-24/SEQ ID NO:28-30-32.

La cantidad de anticuerpo, o de su fragmento de unión al antígeno, contenida en las formulaciones farmacéuticas de la presente invención puede variar dependiendo de las propiedades específicas deseadas de las formulaciones, así como de las circunstancias y objetivos concretos para los cuales se pretenden utilizar las
30 formulaciones. En ciertas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas pueden contener de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml de anticuerpo; de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 400 mg/ml de anticuerpo; de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml de anticuerpo; de aproximadamente 25 mg/ml a aproximadamente 180 mg/ml de anticuerpo; de
35 aproximadamente 25 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml de anticuerpo; o de

aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 180 mg/ml de anticuerpo. Por ejemplo, las formulaciones de la presente invención pueden comprender aproximadamente 1 mg/ml; aproximadamente 2 mg/ml; aproximadamente 5 mg/ml; aproximadamente 10 mg/ml; aproximadamente 15 mg/ml; aproximadamente 20 mg/ml; 5 aproximadamente 25 mg/ml; aproximadamente 30 mg/ml; aproximadamente 35 mg/ml; aproximadamente 40 mg/ml; aproximadamente 45 mg/ml; aproximadamente 50 mg/ml; aproximadamente 55 mg/ml; aproximadamente 60 mg/ml; aproximadamente 65 mg/ml; aproximadamente 70 mg/ml; aproximadamente 75 mg/ml; aproximadamente 80 mg/ml; aproximadamente 85 mg/ml; aproximadamente 86 mg/ml; aproximadamente 87 mg/ml; 10 aproximadamente 88 mg/ml; aproximadamente 89 mg/ml; aproximadamente 90 mg/ml; aproximadamente 95 mg/ml; aproximadamente 100 mg/ml; aproximadamente 105 mg/ml; aproximadamente 110 mg/ml; aproximadamente 115 mg/ml; aproximadamente 120 mg/ml; aproximadamente 125 mg/ml; aproximadamente 130 mg/ml; aproximadamente 131 mg/ml; aproximadamente 132 mg/ml; aproximadamente 133 15 mg/ml; aproximadamente 134 mg/ml; aproximadamente 135 mg/ml; aproximadamente 140 mg/ml; aproximadamente 145 mg/ml; aproximadamente 150 mg/ml; aproximadamente 155 mg/ml; aproximadamente 160 mg/ml; aproximadamente 165 mg/ml; aproximadamente 170 mg/ml; aproximadamente 175 mg/ml; aproximadamente 180 mg/ml; aproximadamente 185 mg/ml; aproximadamente 190 mg/ml; 20 aproximadamente 195 mg/ml; o aproximadamente 200 mg/ml de un anticuerpo o de su fragmento de unión al antígeno, que se une de modo específico a hIL-6R.

EXCIPIENTES y pH

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención comprenden uno o más excipientes. El término "excipiente", tal como se emplea en la presente, significa 25 cualquier agente no terapéutico añadido a la formulación para proporcionar un consistencia, una viscosidad o un efecto estabilizante deseados.

En ciertas realizaciones, la formulación farmacéutica de la invención comprende al menos un aminoácido. Los ejemplos de aminoácidos adecuados para su uso en las formulaciones de la presente invención incluyen, entre otros, arginina y/o histidina.

30 La cantidad de aminoácido contenida en las formulaciones farmacéuticas de la presente invención puede variar dependiendo de las propiedades específicas deseadas de las formulaciones, así como de las circunstancias y objetivos concretos para los cuales se pretenden utilizar las formulaciones. En ciertas realizaciones, las formulaciones pueden contener de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 200 35 mM de un aminoácido; de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 100 mM de un

aminoácido; de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 50 mM de un aminoácido; o de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 25 mM de un aminoácido. Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender aproximadamente 1 mM; aproximadamente 1,5 mM; 5 aproximadamente 2 mM; aproximadamente 2,5 mM; aproximadamente 3 mM; aproximadamente 3,5 mM; aproximadamente 4 mM; aproximadamente 4,5 mM; aproximadamente 5 mM; aproximadamente 5,5 mM; aproximadamente 6 mM; aproximadamente 6,5 mM; aproximadamente 7 mM; aproximadamente 7,5 mM; aproximadamente 8 mM; aproximadamente 8,5 mM; aproximadamente 9 mM; 10 aproximadamente 9,5 mM; aproximadamente 10 mM; aproximadamente 10,5 mM; aproximadamente 11 mM; aproximadamente 11,5 mM; aproximadamente 12 mM; aproximadamente 12,5 mM; aproximadamente 13 mM; aproximadamente 13,5 mM; aproximadamente 14 mM; aproximadamente 14,5 mM; aproximadamente 15 mM; aproximadamente 15,5 mM; 16 mM; aproximadamente 16,5 mM; aproximadamente 17 15 mM; aproximadamente 17,5 mM; aproximadamente 18 mM; aproximadamente 18,5 mM; aproximadamente 19 mM; aproximadamente 19,5 mM; aproximadamente 20 mM; aproximadamente 20,5 mM; aproximadamente 21 mM; aproximadamente 21,5 mM; aproximadamente 22 mM; aproximadamente 22,5 mM; aproximadamente 23 mM; aproximadamente 23,5 mM; aproximadamente 24 mM; aproximadamente 24,5 mM; 20 aproximadamente 25 mM; aproximadamente 25,5 mM; aproximadamente 26 mM; aproximadamente 26,5 mM; aproximadamente 27 mM; aproximadamente 27,5 mM; aproximadamente 28 mM; aproximadamente 28,5 mM; aproximadamente 29 mM; aproximadamente 29,5 mM; aproximadamente 30 mM; aproximadamente 35 mM; aproximadamente 40 mM; aproximadamente 45 mM; o aproximadamente 50 mM de 25 un aminoácido (por ejemplo, histidina y/o arginina).

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención también pueden comprender uno o más carbohidratos, por ejemplo, uno o más azúcares. El azúcar puede ser un azúcar reductor o un azúcar no reductor. Los "azúcares reductores" incluyen, por ejemplo, azúcares con un grupo cetona o aldehído, y contienen un grupo 30 hemiacetal reactivo que permite al azúcar actuar como un agente reductor. Los ejemplos específicos de azúcares reductores incluyen fructosa, glucosa, gliceraldehído, lactosa, arabinosa, manosa, xilosa, ribosa, ramnosa, galactosa y maltosa. Los azúcares no reductores pueden comprender un carbono anomérico que es un acetal y que no es sustancialmente reactivo con aminoácidos o polipéptidos para 35 iniciar una reacción de Maillard. Los ejemplos específicos de azúcares no reductores

incluyen sacarosa, trehalosa, sorbosa, sucralosa, melezitosa y rafinosa. Los ácidos de azúcares incluyen, por ejemplo, ácidos sacáricos, gluconato y otros azúcares polihidroxílicos y sus sales.

La cantidad de azúcar contenida en las formulaciones farmacéuticas de la presente invención variará dependiendo de las circunstancias específicas y de los objetivos propuestos para los cuales se emplean las formulaciones. En ciertas realizaciones, las formulaciones pueden contener de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20% de azúcar; de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20% de azúcar; de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% de azúcar; de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% de azúcar; de aproximadamente 3% a aproximadamente 10% de azúcar; de aproximadamente 4% a aproximadamente 10% de azúcar; o de aproximadamente 5% a aproximadamente 10% de azúcar. Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender aproximadamente 0,5%; aproximadamente 1,0%; aproximadamente 1,5%; aproximadamente 2,0%; aproximadamente 2,5%; aproximadamente 3,0%; aproximadamente 3,5%; aproximadamente 4,0%; aproximadamente 4,5%; aproximadamente 5,0%; aproximadamente 5,5%; aproximadamente 6,0%; 6,5%; aproximadamente 7,0%; aproximadamente 7,5%; aproximadamente 8,0%; aproximadamente 8,5%; aproximadamente 9,0%; aproximadamente 9,5%; aproximadamente 10,0%; aproximadamente 10,5%; aproximadamente 11,0%; aproximadamente 11,5%; aproximadamente 12,0%; aproximadamente 12,5%; aproximadamente 13,0%; aproximadamente 13,5%; aproximadamente 14,0%; aproximadamente 14,5%; aproximadamente 15,0%; aproximadamente 15,5%; aproximadamente 16,0%; 16,5%; aproximadamente 17,0%; aproximadamente 17,5%; aproximadamente 18,0%; aproximadamente 18,5%; aproximadamente 19,0%; aproximadamente 19,5%; o aproximadamente 20,0% de azúcar (por ejemplo, sacarosa).

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención también pueden comprender uno o más tensioactivos. Tal como se emplea en la presente, el término "tensioactivo" significa una sustancia que reduce la tensión superficial de un fluido en que se disuelve y/o que reduce la tensión interfacial entre un aceite y agua. Los tensioactivos pueden ser iónicos o no iónicos. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos que pueden incluirse en las formulaciones de la presente invención incluyen, por ejemplo, poli(óxido de etileno) alquílico, poliglucósidos de alquilo (por ejemplo, octilglucósido y decilmaltósido), alcoholes grasos como alcohol cetílico y alcohol

oleílico, cocamida MEA, cocamida DEA, y cocamida TEA. Los tensioactivos no iónicos específicos que pueden incluirse en las formulaciones de la presente invención incluyen, por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 28, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 81, y polisorbato 85; 5 poloxámeros como poloxámero 188, poloxámero 407; polietileno-polipropilenglicol; o polietilenglicol (PEG). El polisorbato 20 también es conocido como TWEEN 20, monolaurato de sorbitán, y monolaurato de polioxietilensorbitán.

La cantidad de tensioactivo contenida en las formulaciones farmacéuticas de la presente invención puede variar dependiendo de las propiedades específicas 10 deseadas de las formulaciones, así como de las circunstancias y objetivos concretos para los cuales se pretenden utilizar las formulaciones. En ciertas realizaciones, las formulaciones pueden contener de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5% de tensioactivo; o de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,2% de tensioactivo. Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención 15 pueden comprender aproximadamente 0,05%; aproximadamente 0,06%; aproximadamente 0,07%; aproximadamente 0,08%; aproximadamente 0,09%; aproximadamente 0,10%; aproximadamente 0,11%; aproximadamente 0,12%; aproximadamente 0,13%; aproximadamente 0,14%; aproximadamente 0,15%; aproximadamente 0,16%; aproximadamente 0,17%; aproximadamente 0,18%; 20 aproximadamente 0,19%; aproximadamente 0,20%; aproximadamente 0,21%; aproximadamente 0,22%; aproximadamente 0,23%; aproximadamente 0,24%; aproximadamente 0,25%; aproximadamente 0,26%; aproximadamente 0,27%; aproximadamente 0,28%; aproximadamente 0,29%; o aproximadamente 0,30% de tensioactivo (por ejemplo, polisorbato 20).

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden tener un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0. Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden tener un pH de aproximadamente 5,0; aproximadamente 5,2; aproximadamente 5,4; aproximadamente 5,6; aproximadamente 5,8; aproximadamente 6,0; aproximadamente 6,2; 30 aproximadamente 6,4; aproximadamente 6,6; aproximadamente 6,8; aproximadamente 7,0; aproximadamente 7,2; aproximadamente 7,4; aproximadamente 7,6; aproximadamente 7,8; o aproximadamente 8,0.

EJEMPLOS DE FORMULACIONES

Según un aspecto de la presente invención, la formulación farmacéutica 35 comprende: (i) un anticuerpo humano que se une de modo específico a hIL-6R (por

ejemplo, mAb1); (ii) un aminoácido (por ejemplo, histidina); y (iii) un azúcar (por ejemplo, sacarosa). Los ejemplos no limitantes, específicos, de realizaciones incluidas en este aspecto de la invención se indican en la tabla 1.

Tabla 1: Ejemplos de formulaciones farmacéuticas que contienen mAb1, histidina y sacarosa

mAb1 (mg/ml)	25	50	100	150	25	50	100	150	25	50	100	150	25	50	100	150
histidina (mM)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
sacarosa (%)	1	1	1	1	2	2	2	2	4	4	4	4	6	6	6	6

5

Según otro aspecto de la presente invención, la formulación farmacéutica comprende: (i) un anticuerpo humano que se une de modo específico a hIL-6R (por ejemplo, mAb1); (ii) un aminoácido (por ejemplo, histidina); (iii) un azúcar (por ejemplo, sacarosa); y (iv) un tensioactivo (por ejemplo, polisorbato 20). Los ejemplos no limitantes, específicos, de realizaciones incluidas en este aspecto de la invención se indican en las tablas 2A y 2B.

10

Tabla 2A: Ejemplos de formulaciones farmacéuticas que contienen mAb1, histidina, sacarosa y polisorbato 20

mAb1 (mg/ml)	25	50	100	150	25	50	100	150	25	50	100	150
histidina (mM)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
sacarosa (%)	2	2	2	2	5	5	5	5	10	10	10	10
polisorbato 20 (%)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Tabla 2B: Ejemplos de formulaciones farmacéuticas que contienen mAb1, histidina, sacarosa y polisorbato 20

--

20[illegible]

Tabla 3B: Ejemplos de formulaciones farmacéuticas que contienen mAb1, histidina, sacarosa, polisorbato 20 y arginina

[illegible]

Tabla 3C: Ejemplos de formulaciones farmacéuticas que contienen mAb1, histidina, sacarosa, polisorbato 20 y arginina

[illegible]

Tabla 3D: Ejemplos de formulaciones farmacéuticas que contienen mAb1, histidina, sacarosa, polisorbato 20 y arginina

[illegible]

[illegible]

Tabla 3E: Ejemplos de formulaciones farmacéuticas que contienen mAb1, histidina, sacarosa, polisorbato 20 y arginina

[illegible]

Tabla 3F: Ejemplos de formulaciones farmacéuticas que contienen mAb1, histidina, sacarosa, polisorbato 20 y arginina

[illegible]

(mM)												
------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Otros ejemplos no limitantes de formulaciones farmacéuticas incluidas en la presente invención se indican en otros apartados en la presente, incluyendo los ejemplos de trabajo presentados a continuación.

5 **ESTABILIDAD Y VISCOSIDAD DE LAS FORMULACIONES FARMACÉUTICAS**

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención muestran, de forma típica, unos altos niveles de estabilidad. El término "estable", tal como se emplea en la presente haciendo referencia a las formulaciones farmacéuticas, significa que los anticuerpos en las formulaciones farmacéuticas conservan un grado aceptable de estructura y/o función y/o actividad biológica después de su conservación durante una cantidad definida de tiempo. Una formulación puede ser estable incluso si el anticuerpo contenido en ella no mantiene 100% de su estructura y/o función y/o actividad biológica después de una conservación durante una cantidad de tiempo definida. Bajo ciertas circunstancias, el mantenimiento de aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99% de la estructura y/o función y/o actividad biológica de un anticuerpo después de una conservación durante una cantidad de tiempo definida puede considerarse "estable."

La estabilidad puede medirse, entre otras formas, determinando el porcentaje de anticuerpo nativo remanente en la formulación después de una conservación durante una cantidad de tiempo definida a una temperatura dada. El porcentaje de anticuerpo nativo puede determinarse, entre otras formas, mediante una cromatografía de exclusión molecular (por ejemplo, una cromatografía líquida de alta resolución de exclusión molecular [SE-HPLC]). Un "grado aceptable de estabilidad", tal como se emplea esta expresión en la presente, significa que al menos 90% de la forma nativa del anticuerpo puede detectarse en la formulación después de una conservación durante una cantidad de tiempo definida a una temperatura dada. En ciertas realizaciones, al menos aproximadamente 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de la forma nativa del anticuerpo puede detectarse en la formulación después de una conservación durante una cantidad de tiempo definida a una temperatura dada. La cantidad definida de tiempo después de la cual se mide la estabilidad puede ser de al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6 meses, al menos 7 meses, al menos 8

meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses, al menos 12 meses, al menos 18 meses, al menos 24 meses, o más. La temperatura a la que se puede conservar la formulación farmacéutica cuando se evalúa la estabilidad puede ser cualquier temperatura de aproximadamente -80°C a aproximadamente 45°C, por ejemplo, una conservación a aproximadamente -30°C, aproximadamente -20°C, aproximadamente 0°C, aproximadamente 5°C, aproximadamente 25°C, o aproximadamente 45°C. Por ejemplo, puede considerarse que una formulación farmacéutica es estable si después de 3 meses de conservación a 5°C, se detecta más de aproximadamente 90%, 95%, 96% o 97% del anticuerpo nativo mediante SE-HPLC. También puede considerarse que una formulación farmacéutica es estable si después de 6 meses de conservación a 5°C, se detecta más de aproximadamente 90%, 95%, 96% o 97% del anticuerpo nativo mediante SE-HPLC. También puede considerarse que una formulación farmacéutica es estable si después de 9 meses de conservación a 5°C, se detecta más de aproximadamente 90%, 95%, 96% o 97% del anticuerpo nativo mediante SE-HPLC. También puede considerarse que una formulación farmacéutica es estable si después de 3 meses de conservación a 25°C, se detecta más de aproximadamente 90%, 95%, 96% o 97% del anticuerpo nativo mediante SE-HPLC. También puede considerarse que una formulación farmacéutica es estable si después de 6 meses de conservación a 25°C, se detecta más de aproximadamente 90%, 95%, 96% o 97% del anticuerpo nativo mediante SE-HPLC. También puede considerarse que una formulación farmacéutica es estable si después de 9 meses de conservación a 25°C, se detecta más de aproximadamente 90%, 95%, 96% o 97% del anticuerpo nativo mediante SE-HPLC.

Pueden utilizarse otros métodos para evaluar la estabilidad de las formulaciones de la presente invención, como por ejemplo calorimetría de barrido diferencial (DSC) para determinar la estabilidad térmica, la agitación controlada para determinar la estabilidad mecánica, y la absorbancia a aproximadamente 350 nm o a aproximadamente 405 nm para determinar las turbideces de la disolución. Por ejemplo, una formulación de la presente invención puede considerarse estable si después de 6 o más meses de conservación de aproximadamente 5°C a aproximadamente 25°C, el cambio en la OD₄₀₅ de la formulación es menor que aproximadamente 0,05 (por ejemplo, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, o menor) con respecto a la OD₄₀₅ de la formulación a t = 0.

La estabilidad también puede evaluarse midiendo la actividad biológica y/o la afinidad de unión del anticuerpo a su diana. Por ejemplo, una formulación de la

presente invención puede considerarse estable si, después de una conservación, por ejemplo, a 5°C, 25°C, 45°C, etc. durante una cantidad de tiempo definida (por ejemplo, de 1 a 12 meses), el anticuerpo anti-IL-6R contenido en la formulación se une a IL-6R con una afinidad que es al menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o más de la
5 afinidad de unión del anticuerpo antes de dicha conservación. Otros métodos para evaluar la estabilidad de un anticuerpo en una formulación se demuestran en los ejemplos que se presentan a continuación.

En la forma fluida, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden, en ciertas realizaciones, mostrar unos niveles de viscosidad de bajos a
10 moderados. La "viscosidad", tal como se emplea en la presente, puede ser la "viscosidad cinemática" o la "viscosidad absoluta." La "viscosidad cinemática" es una medida de la resistencia de flujo de un fluido bajo la influencia de la gravedad. Cuando dos fluidos de igual volumen se colocan en viscosímetros capilares idénticos y se deja que fluyan por gravedad, un fluido viscoso tarda más que un fluido menos
15 viscoso en fluir a través del capilar. Por ejemplo, si un fluido tarda 200 segundos en completar su flujo y otro fluido tarda 400 segundos, el segundo fluido es el doble de viscoso que el primero en una escala de viscosidad cinemática. La "viscosidad absoluta", a veces denominada viscosidad dinámica o simple, es el producto de la viscosidad cinemática y la densidad del fluido (Viscosidad absoluta = Viscosidad
20 cinemática x Densidad). La dimensión de la viscosidad cinemática es L^2/T , siendo L una longitud y T un tiempo. Habitualmente, la viscosidad cinemática se expresa en centistokes (cSt). La unidad del SI de la viscosidad cinemática es mm^2/s , que es 1 cSt. La viscosidad absoluta se expresa en unidades de centipoise (cP). La unidad del SI de la viscosidad absoluta es el miliPascal-segundo (mPa-s), en que 1 cP = 1 mPa-s.

25 Tal como se emplea en la presente, un nivel bajo de viscosidad, referido a una formulación fluida de la presente invención, mostrará una viscosidad absoluta menor que aproximadamente 20 cPoise (cP). Por ejemplo, se considera que una formulación fluida de la invención tiene "baja viscosidad" si, cuando se mide utilizando técnicas de medición de la viscosidad convencionales, la formulación muestra una viscosidad
30 absoluta de aproximadamente 19 cP, aproximadamente 18 cP, aproximadamente 17 cP, aproximadamente 16 cP, aproximadamente 15 cP, aproximadamente 14 cP, aproximadamente 13 cP, aproximadamente 12 cP, aproximadamente 11 cP, aproximadamente 10 cP, aproximadamente 9 cP, aproximadamente 8 cP, aproximadamente 7 cP, aproximadamente 6 cP, aproximadamente 5 cP,
35 aproximadamente 4 cP, o menor. Tal como se emplea en la presente, un nivel

moderado de viscosidad, referido a una formulación fluida de la presente invención, mostrará una viscosidad absoluta entre aproximadamente 30 cP y aproximadamente 20 cP. Por ejemplo, se considera que una formulación fluida de la invención tiene "viscosidad moderada" si, cuando se mide utilizando técnicas de medición de la viscosidad convencionales, la formulación muestra una viscosidad absoluta de aproximadamente 30 cP, aproximadamente 29 cP, aproximadamente 28 cP, aproximadamente 27 cP, aproximadamente 26 cP, aproximadamente 25 cP, aproximadamente 24 cP, aproximadamente 23 cP, aproximadamente 22 cP, aproximadamente 21 cP o aproximadamente 20 cP.

Tal como se ilustra en el ejemplo 6 que aparece a continuación, los presentes inventores han realizado el sorprendente descubrimiento de que pueden obtenerse unas formulaciones fluidas de viscosidad de baja a moderada que comprenden altas concentraciones de un anticuerpo anti-hIL-6R (por ejemplo, hasta al menos 175 mg/ml) formulando el anticuerpo con histidina 25 mM a 100 mM y arginina 25 mM a 50 mM. Además, se descubrió también que la viscosidad de la formulación puede disminuir en un grado aún mayor ajustando el contenido en sacarosa a menos del 10%.

RECIPIENTES PARA LAS FORMULACIONES FARMACÉUTICAS Y MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar contenidas en cualquier recipiente adecuado para la conservación de medicinas y otras composiciones terapéuticas. Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas pueden estar contenidas dentro de un recipiente de plástico o vidrio sellado y esterilizado que tenga un volumen definido, tal como un vial, una ampolla, una jeringa, un cartucho o una botella. Pueden utilizarse diferentes tipos de viales para contener las formulaciones de la presente invención incluyendo, por ejemplo, viales de vidrio o plástico transparentes y opacos (por ejemplo, de color ámbar). De modo similar, puede utilizarse cualquier tipo de jeringa para contener y/o administrar las formulaciones farmacéuticas de la presente invención.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar contenidas en jeringas de "contenido normal en wolframio" o en jeringas de "contenido bajo en wolframio". Como apreciarán los expertos en la técnica, el proceso para fabricar jeringas de vidrio implica, en general, el uso de una varilla de wolframio caliente que actúa perforando el vidrio, creando con ello un orificio a través del cual pueden extraerse los líquidos y expulsarse desde la jeringa. Este proceso produce el

- depósito de cantidades traza de wolframio sobre la superficie interior de la jeringa. Puede utilizarse un lavado posterior y otras etapas de procesamiento para reducir la cantidad de wolframio en la jeringa. Tal como se emplea en la presente, la expresión "contenido normal en wolframio" significa que la jeringa contiene más de 500 partes por billón (ppb) de wolframio. La expresión "contenido bajo en wolframio" significa que la jeringa contiene menos de 500 ppb de wolframio. Por ejemplo, una jeringa de contenido bajo en wolframio, según la presente invención, puede contener menos de aproximadamente 490, 480, 470, 460, 450, 440, 430, 420, 410, 390, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 o menos ppb de wolframio.
- 10 Los émbolos de goma utilizados en jeringas y los tapones de goma utilizados para cerrar los orificios de los viales pueden estar revestidos para evitar la contaminación de los contenidos medicinales de la jeringa o del vial y/o para conservar sus estabilidad. Por tanto, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención, según ciertas realizaciones, pueden estar contenidas dentro de una jeringa que
- 15 comprende un émbolo revestido, o dentro de un vial que está sellado con un tapón de goma revestido. Por ejemplo, el émbolo o el tapón puede estar revestido con una película de fluorocarbono. Los ejemplos de tapones y/o émbolos revestidos para su uso con viales y jeringas que contienen las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se mencionan, por ejemplo, en las patentes de EEUU nº 4.997.423;
- 20 5.908.686; 6.286.699; 6.645.635; y 7.226.554, cuyos contenidos se incorporan como referencia en la presente en su totalidad. Los ejemplos concretos de émbolos y tapones de goma revestidos que pueden utilizarse en el contexto de la presente invención están disponibles en el mercado con el nombre comercial de "FluroTec®", disponible en West Pharmaceutical Services, Inc. (Lionville, PA).
- 25 Según ciertas realizaciones de la presente invención, las formulaciones farmacéuticas pueden estar contenidas dentro de una jeringa de contenido bajo en wolframio que comprende un émbolo revestido con fluorocarbono. Tal como se analizará en la sección de ejemplos que aparece a continuación, se observó que la combinación de una jeringa de contenido bajo en wolframio y un émbolo revestido de
- 30 fluorocarbono produce unas características de estabilidad sorprendentes con respecto a las formulaciones farmacéuticas de la presente invención.
- Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse a un paciente mediante vías parenterales, tales como inyección (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, etc.) o administración percutánea, mucósica, nasal,
- 35 pulmonar y/u oral. Pueden utilizarse numerosos dispositivos de tipo pluma y/o

autoinyectores reutilizables para administrar por vía subcutánea las formulaciones farmacéuticas de la presente invención. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, GB), pluma DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Berghdorf, Suiza), pluma HUMALOG MIX 75/25™, pluma HUMALOG™, pluma HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), NOVOPEN™ I, II y III (Novo Nordisk, Copenhagen, Dinamarca), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Dinamarca), pluma BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ y OPTICLIK™ (Sanofi-Aventis, Frankfurt, Alemania), por nombrar sólo algunos. Los ejemplos de dispositivos de administración de tipo pluma y/o autoinyectores desechables que tienen aplicaciones en la administración subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención incluyen, pero no se limitan a la pluma SOLOSTAR™ (sanofi-aventis), el FLEXPEN™ (Novo Nordisk), y el KWIKPEN™ (Eli Lilly), el autoinyector SURECLICK™ (Amgen, Thousand Oaks, CA), el PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Germany), el EPIPEN (Dey, L.P.), y la pluma HUMIRA™ (Abbott Labs, Abbott Park IL), por nombrar sólo algunos.

En la presente también se contempla el uso de un microinfusor para administrar las formulaciones farmacéuticas de la presente invención. Tal como se emplea en la presente, el término "microinfusor" significa un dispositivo de administración subcutánea diseñado para administrar lentamente volúmenes grandes (por ejemplo, de hasta aproximadamente 2,5 ml o más) de una formulación terapéutica a lo largo de un periodo de tiempo prolongado (por ejemplo, aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30 o más minutos). Véanse, por ejemplo, los documentos U.S. 6.629.949; US 6.659.982; y Meehan *et al.*, *J. Controlled Release*, 46:107-116 (1996). Los microinfusores son particularmente útiles para la administración de dosis grandes de proteínas terapéuticas contenidas en disoluciones viscosas y/o de concentración alta (por ejemplo, aproximadamente 100, 125, 150, 175, 200 o más mg/ml).

USOS TERAPÉUTICOS DE LAS FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención son útiles, entre otras cosas, para el tratamiento, la prevención y/o la mejora de cualquier enfermedad o trastorno asociado con la actividad IL--6, incluyendo enfermedades o trastornos mediados por la activación del receptor de IL-6. Los ejemplos no limitantes de enfermedades y trastornos que pueden tratarse y/o prevenirse mediante la administración de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, por ejemplo, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis

ulcerosa, pancreatitis, artritis idiopática juvenil, vasculitis, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, artritis psoriática, síndrome de Sjogren, enfermedad de Still, enfermedad de Castleman, esclerosis múltiple, enfermedades asociadas con una coagulación anómala de la sangre o fibrinólisis (por ejemplo, 5 trombosis), cáncer (por ejemplo, cáncer de mama, leucemia, cáncer de ovario, melanoma, cáncer de próstata, cáncer pancreático, linfoma, cáncer de pulmón, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, mieloma múltiple, *etc.*), caquexia, rechazo crónico de células y órganos transplantados, cardiopatía, infección vírica (por ejemplo, infección por VIH, infección por EBV, *etc.*), plasmacitosis, 10 hiperinmunoglobulinemia, anemia, nefritis, mesotelioma, y pérdida de audición y otros trastornos del oído interno.

Por tanto, la presente invención incluye métodos para tratar, prevenir y/o mejorar cualquier enfermedad o trastorno asociado con una actividad IL-6 o con la activación de IL-6R (incluyendo cualquiera de los ejemplos de enfermedades, trastornos y 15 afecciones mencionados anteriormente). Los métodos terapéuticos de la presente invención comprenden administrar a un sujeto cualquier formulación que comprenda un anticuerpo anti-hIL-6R, tal como se describe en la presente. El sujeto al cual se le administra la formulación farmacéutica puede ser, por ejemplo, cualquier ser humano o animal no humano que necesite dicho tratamiento, prevención y/o mejora, o que se 20 beneficiaría de otro modo de la inhibición o atenuación de IL-6 y/o de una actividad mediada por IL-6R. Por ejemplo, el sujeto puede ser un individuo al que se le ha diagnosticado, o que se considera que esté en riesgo de padecer cualquiera de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente. La presente invención incluye también el uso de cualquiera de las formulaciones farmacéuticas descritas en 25 la presente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, la prevención y/o la mejora de cualquier enfermedad o trastorno asociado con una actividad IL-6 o con la activación de IL-6R (incluyendo cualquiera de los ejemplos de enfermedades, trastornos y afecciones mencionados anteriormente).

EJEMPLOS

30 Los siguientes ejemplos se ofrecen para proporcionar a los expertos en la técnica una descripción completa de cómo fabricar y utilizar los métodos y las composiciones de la invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se han realizado esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperatura, *etc.*) pero deben tenerse 35 en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo

contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es peso molecular medio, la temperatura está en grados centígrados y la presión es la atmosférica o está próxima a ella.

Ejemplo 1. Estabilidad de un anticuerpo anti-receptor de interleuquina-6 humana (IL-6R) totalmente humano ("mAb1") después de una conservación a bajas temperaturas

En este ejemplo se crearon diversas formulaciones que contenían un anticuerpo anti-IL-6R humana sin excipientes. El ejemplo de anticuerpo utilizado en este y en todos los ejemplos posteriores es un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18, y una región variable de cadena ligera (LCVR) con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:26. Este anticuerpo se denomina en la presente "mAb1".

Como experimento preliminar, se determinó la estabilidad de mAb1 en una disolución líquida tras diversas cantidades de tiempo en conservación congelada a -20°C, -30°C y -80°C. La concentración del mAb1 utilizada en este ejemplo era 128 mg/ml. En diversos momentos del tiempo se determinó la estabilidad del mAb1 mediante una cromatografía líquida de alta resolución de exclusión molecular (SE-HPLC) y mediante una cromatografía líquida de alta resolución de intercambio catiónico (CEX-HPLC). La estabilidad se evaluó basándose en el porcentaje de mAb1 nativo remanente en la muestra (mediante SE-HPLC; tabla 4) y en el porcentaje de especies ácidas observadas en la muestra (mediante CEX-HPLC; tabla 5) (un aumento en el porcentaje de especies ácidos concuerda con una desamidación del anticuerpo y, por tanto, se considera un fenómeno no deseado con respecto a las formulaciones farmacéuticas de la presente invención).

Tabla 4: % de mAb1 nativo remanente (SE-HPLC)

Tiempo (meses)	Temperatura de conservación		
	-80°C	-30°C	-20°C
0	95,9	95,9	95,9
1	95,7	94,3	93,2
3	95,6	93,6	89,3
6	96,1	96,0	88,9
9	95,6	91,6	87,9

Tabla 5: % de especies ácidas (CEX-HPLC)

Tiempo (meses)	Temperatura de conservación		
	-80°C	-30°C	-20°C
0	28,6	28,6	28,6
1	27,3	28,0	28,1
3	27,3	27,7	28,3
6	28,6	29,6	29,3
9	29,0	28,8	29,0

Los resultados de las tablas 3 y 4 se muestran en las figuras 1 y 2, respectivamente. Estos resultados demuestran que el mAb1 puede permanecer estable a una concentración de 128 mg/ml durante al menos 9 meses cuando se conserva a -80°C.

Ejemplo 2. Estabilidad de formulaciones de mAb1 que contienen excipientes mínimos

Se prepararon ocho formulaciones diferentes que contenían mAb1 y excipientes mínimos, tal como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6: Formulaciones de mAb1 con excipientes mínimos

Formulación	Excipiente	mAb1 (mg/ml)
1	polisorbato 20 al 0,13% sacarosa al 6%	80
2	polisorbato 20 al 0,13%	80
3	sacarosa al 1%	80
4	sacarosa al 2%	80
5	sacarosa al 4%	80
6	sacarosa al 6%	80
7	ninguno	80
8	ninguno	65
Todas las formulaciones contienen histidina 10 mM, pH 6,0		

Las formulaciones se ensayaron para la estabilidad mediante SE-HPLC después de diversas cantidades de tiempo a -30°C y -20°C. Los resultados, expresados en porcentaje de mAb1 nativo remanente, se muestran en las tablas Tables 7
5 (conservación a -30°C) y 8 (-20°C).

Tabla 7: % de mAb1 nativo remanente (SE-HPLC) después de una conservación a -30°C

Tiempo (meses)	nº de formulación (véase la tabla 6)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
0	96,4	96,2	96,4	96,5	96,5	96,6	96,2	96,5
1	96,4	95,1	96,3	96,3	96,4	96,6	95,1	95,3
2	96,4	94,7	96,0	96,4	96,5	96,0	95,0	95,4
3	96,5	94,7	96,3	96,7	96,7	96,7	94,4	94,9
4	97,2	95,2	96,7	97,4	97,3	97,3	95,1	95,7
6	97,0	94,2	96,2	96,8	97,1	96,9	94,0	94,5
9	96,7	93,6	96,0	96,6	96,5	96,9	93,4	93,8

Tabla 8: % de mAb1 nativo remanente (SE-HPLC) después de una conservación a -20°C

Tiempo (meses)	nº de formulación (véase la tabla 6)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
0	96,4	96,2	96,4	96,5	96,5	96,6	96,2	96,5
1	96,7	94,5	96,0	96,8	96,5	96,3	94,1	94,5
2	96,4	90,9	95,3	96,4	96,4	96,4	90,9	91,8
3	96,9	90,1	95,1	96,6	96,6	96,7	90,5	90,9
4	97,2	90,7	95,8	97,4	97,1	97,1	91,4	91,8
6	96,9	86,9	94,1	96,9	96,9	97,1	87,5	88,5
9	96,5	86,0	93,3	96,6	96,6	96,7	86,7	87,5

Los resultados de las tablas 7 y 8 se muestran en las figuras 3 y 4, respectivamente. Tal como demuestra este ejemplo, la estabilidad del mAb1 se mantuvo hasta un grado significativo en las formulaciones 1, 4, 5 y 6 después de varios meses de conservación a -20°C y -30°C. Estos resultados indican que la
5 estabilidad del mAb1 a -20°C y -30°C puede potenciarse mediante la adición de sacarosa al menos 2%.

Ejemplo 3. Formulación estabilizada de mAb1

Se preparó una formulación estabilizada que contenía diversas concentraciones de mAb1 para su uso en los ejemplos 4 y 5 a continuación. Esta formulación,
10 denominada "formulación A", se muestra en la tabla 9.

Tabla 9: Formulación estabilizada de mAb1 "A"

Componente	Formulación A
mAb1	25–100 mg/ml
Histidina	10 mM
Polisorbato 20	0,2%
Sacarosa	10%

El pH se ajusta a 6,0.

Ejemplo 4. Estabilidad de la formulación A después de una conservación a 5°C

La formulación A (véase el ejemplo 3) que contiene mAb1 25, 50 ó 100 mg/ml se
15 ensayó para la estabilidad después de varios meses de conservación a 5°C en viales transparentes. La estabilidad se evaluó mediante los siguientes parámetros: (a) aspecto visual; (b) turbidez (OD 405 nm); (c) pH; (d) porcentaje de mAb1 total recuperado (medido mediante RP-HPLC); (d) porcentaje de mAb1 nativo recuperado (medido mediante SE-HPLC); (e) porcentaje de mAb1 del pico principal recuperado
20 (medido mediante CEX-HPLC); y (f) porcentaje de especies ácidas de mAb1 recuperado (medido mediante by CEX-HPLC). Los resultados de estabilidad para la formulación A que contiene 25, 50 y 100 mg/ml de mAb1 se resumen en las tablas 10, 11 y 12, respectivamente.

Tabla 10: Estabilidad de la formulación A que contiene mAb1 25 mg/ml después de una conservación a 5°C en viales transparentes

Parámetro	Longitud de la conservación a 5°C (meses)						
	0	1	2	3	6	9	12
Aspecto visual	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado
Turbidez (OD 405 nm)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
pH	6,0	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1
% de mAb1 total recuperado	100	99	101	112	103	94	101
% de mAb1 nativo recuperado	97,5	98,0	97,5	97,6	97,5	97,5	97,8
% de mAb1 del pico principal recuperado	58,4	57,9	58,7	58,1	57,9	57,9	58,4
% de especies ácidas de mAb1 recuperado	26,5	28,0	26,5	28,0	27,3	28,0	27,9

Tabla 11A: Estabilidad de la formulación A que contiene mAb1 50 mg/ml después de una conservación a 5°C en viales transparentes (0–9 meses)

Parámetro	Longitud de la conservación a 5°C (meses)					
	0	1	2	3	6	9
Aspecto visual	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado
Turbidez (OD 405 nm)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
pH	5,8	5,9	5,8	5,9	5,9	6,0
% de mAb1 total recuperado	100	99	104	106	100	109
% de mAb1 nativo recuperado	97,4	97,5	97,3	97,2	97,3	97,2
% de mAb1 del pico principal recuperado	57,1	56,7	58,0	54,2	53,3	57,9
% de especies ácidas de mAb1 recuperado	27,6	26,7	27,6	28,5	26,8	26,9

Tabla 11B: Estabilidad de la formulación A que contiene mAb1 50 mg/ml después de una conservación a 5°C en viales transparentes (12–24 meses)

Parámetro	Longitud de la conservación a 5°C (meses)		
	12	18	24
Aspecto visual	Aprobado	Aprobado	Aprobado
Turbidez (OD 405 nm)	0,00	0,00	0,00
pH	5,9	6,0	5,9
% de mAb1 total recuperado	103	107	105
% de mAb1 nativo recuperado	97,1	97,1	96,9
% de mAb1 del pico principal recuperado	56,4	57,1	56,4
% de especies ácidas de mAb1 recuperado	28,1	28,3	29,0

Tabla 12A: Estabilidad de la formulación A que contiene mAb1 100 mg/ml después de una conservación a 5°C en viales transparentes (0–9 meses)

Parámetro	Longitud de la conservación a 5°C (meses)					
	0	1	2	3	6	9
Aspecto visual	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado
Turbidez (OD 405 nm)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
pH	5,9	6,0	5,9	5,9	5,9	5,9
% de mAb1 total recuperado	100	99	100	107	101	106
% de mAb1 nativo recuperado	97,3	97,0	97,0	97,1	96,9	96,9
% de mAb1 del pico principal recuperado	55,1	55,5	57,9	55,9	55,4	56,8
% de especies ácidas de mAb1 recuperado	27,6	26,9	27,4	29,6	27,4	27,4

Tabla 12B: Estabilidad de la formulación A que contiene mAb1 100 mg/ml después de una conservación a 5°C en viales transparentes (12–24 meses)

Parámetro	Longitud de la conservación a 5°C (meses)		
	12	18	24
Aspecto visual	Aprobado	Aprobado	Aprobado
Turbidez (OD 405 nm)	0,00	0,00	0,00
pH	6,0	6,0	6,0
% de mAb1 total recuperado	101	102	103
% de mAb1 nativo recuperado	96,8	96,7	96,5
% de mAb1 del pico principal recuperado	57,3	57,5	56,7
% de especies ácidas de mAb1 recuperado	27,3	28,1	28,7

Los resultados de este ejemplo demuestran que la formulación A que contiene mAb1 25, 50 ó 100 mg/ml permanece estable después de al menos 9 meses de conservación, a 5°C en viales transparente, permaneciendo aproximadamente 97% o más del mAb1 nativo en todas las muestras después de 9 meses de conservación bajo dichas condiciones. Para las formulaciones de 50 y 100 mg/ml, se detectó 96,9% y 96,5% de mAb1 nativo, respectivamente, después de hasta 24 meses de conservación a 5°C. Además, el porcentaje de especies ácidas permanecía a 29% o menor en todos los momentos del tiempo analizados confirmando, con ello, la estabilidad de las formulaciones.

También se realizaron estudios similares utilizando la formulación A que contenía mAb1 75 mg/ml tras una conservación a 2–8°C. No se observó una degradación significativa en ninguna de las concentraciones ensayadas después de 24 meses de una conservación a 2–8°C, según se determina mediante SE-HPLC y CEX-HPLC (los datos no se muestran).

Tabla 13: Estabilidad de la formulación A que contiene mAb1 25 mg/ml después de una conservación a 5°C en viales transparentes de 5 ml

Parámetro	Conservación a 5°C (meses)						
	t = 0 0	1	2	3	6	9	12
Aspecto visual	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado
Turbidez (OD 405 nm)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
pH	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,1
% de mAb1 total recuperado	100	106	103	98	100	100	101
% de mAb1 nativo recuperado	97,1	97,0	96,9	96,9	97,0	96,4	96,6
% de mAb1 del pico principal recuperado	57,8	56,8	56,2	54,2	56,4	56,4	56,8
% de especies ácidas de mAb1 recuperado	27,9	30,7	30,8	33,0	30,6	29,8	30,1

Ejemplo 5. Estabilidad de la formulación A fabricada en viales de vidrio transparentes y de color ámbar

Se realizaron más experimentos para comparar la estabilidad de la formulación A (véase el ejemplo 3) que contenía mAb1 25 y 100 mg/ml fabricada en viales de vidrio ámbar con la misma formulación fabricada en viales transparentes. Se emplearon dos tipos de viales ámbar en este ejemplo: viales ámbar de 5 ml y 20 ml. La estabilidad se evaluó después de una conservación a 5°C, 25°C o 45°C basándose en los mismos parámetros utilizados en el ejemplo 4. Los resultados para las formulaciones de 25 mg/ml y 100 mg/ml se resumen en las tablas 13 a 21.

Tabla 14: Estabilidad de la formulación A que contiene mAb1 100 mg/ml después de una conservación a 5°C en viales transparentes de 5 ml

[illegible]

visual							
Turbidez (OD 405 nm)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
pH	6,0	6,1	6,0	6,1	6,0	6,1	6,1
% de mAb1 total recuperado	100	106	104	97	100	99	100
% de mAb1 nativo recuperado	96,2	96,3	96,1	96,0	95,9	95,5	95,4
% de mAb1 del pico principal recuperado	57,6	57,3	57,9	55,5	56,2	56,4	55,4
% de especies ácidas de mAb1 recuperado	28,2	30,2	29,4	31,1	30,7	30,0	32,2

Tabla 15: Estabilidad de la formulación A que contiene mAb1 25 mg/ml después de una conservación a 5°C en viales ámbar de 5 ml

Parámetro	Conservación a 5°C (meses)						
	t = 0 0	1	2	3	6	9	12
Aspecto visual	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado
Turbidez (OD 405 nm)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
pH	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
% de mAb1 total recuperado	100	104	104	98	99	97	101

% de mAb1 nativo recuperado	97,1	97,4	96,8	96,7	96,7	96,1	96,3
% de mAb1 del pico principal recuperado	57,8	56,4	56,3	56,1	55,7	55,9	55,2
% de especies ácidas de mAb1 recuperado	27,9	30,4	30,6	31,8	31,0	30,5	32,9

Tabla 16: Estabilidad de la formulación A que contiene mAb1 100 mg/ml después de una conservación a 5°C en viales ámbar de 5 ml

Parámetro	Conservación a 5°C (meses)						
	0	1	2	3	6	9	12
Aspecto visual	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado
Turbidez (OD 405 nm)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
pH	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,1
% de mAb1 total recuperado	100	102	104	97	101	100	100
% de mAb1 nativo recuperado	96,2	95,0	96,0	96,0	95,8	95,0	95,3
% de mAb1 del pico principal recuperado	57,6	56,9	58,0	55,6	56,3	56,5	55,1
% de	28,2	30,1	29,4	31,4	30,4	30,0	32,3

especies ácidas de mAb1 recuperado							
---	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 17: Estabilidad de la formulación A que contiene mAb1 25 mg/ml después de una conservación a 5°C en viales ámbar de 20 ml

Parámetro	Conservación a 5°C (meses)						
	0	1	2	3	6	9	12
Aspecto visual	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado
Turbidez (OD 405 nm)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
pH	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0

5 **Table 17, cont.: Estabilidad de la formulación A que contiene mAb1 25 mg/ml después de una conservación a 5°C en viales ámbar de 20 ml**

Parámetro	Conservación a 5°C (meses)						
	0	1	2	3	6	9	12
% de mAb1 total recuperado	100	105	103	97	101	98	101
% de mAb1 nativo recuperado	97,1	96,9	97,0	96,8	97,0	96,2	96,6
% de mAb1 del pico principal recuperado	57,8	56,4	57,1	55,9	55,6	56,1	55,2
% de especies ácidas de mAb1 recuperado	27,9	20,9	30,2	30,5	30,7	30,0	31,9

Tabla 18: Estabilidad de la formulación A que contiene mAb1 100 mg/ml después de una conservación a 5°C en viales ámbar de 20 ml

Parámetro	Conservación a 5°C (meses)						
	0	1	2	3	6	9	12
Aspecto visual	Apro- bado	Apro- bado	Apro- bado	Apro- bado	Apro- bado	Apro- bado	Apro- bado
Turbidez (OD 405 nm)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
pH	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
% de mAb1 total recuperado	100	105	103	97	99	98	100
% de mAb1 nativo recuperado	96,2	96,2	96,0	96,0	95,8	95,4	95,5
% de mAb1 del pico principal recuperado	57,6	57,9	56,3	56,5	56,5	56,4	55,3
% de especies ácidas de mAb1 recuperado	28,2	29,8	30,4	30,3	30,6	30,0	30,9

Tabla 19: Estabilidad de la formulación A que contiene mAb1 100 mg/ml después de una conservación a 25°C y a 45°C en viales transparentes

Parámetro	0	Conservación a 45°C (días)			Conservación a 25°C (meses)			
		7	14	28	1	2	3	6
Aspecto visual	Apro- bado	Apro- bado	Apro- bado	Apro- bado	Apro- bado	Apro- bado	Apro- bado	Apro- bado
Turbidez (OD 405 nm)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
pH	6,0	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1
% de mAb1 total recuperado	100	101	97	105	105	102	97	101
% de mAb1 nativo recuperado	95,6	94,8	93,8	91,2	94,6	93,7	93,1	93,4
% de mAb1 del pico principal recuperado	57,6	45,7	34,9	22,3	53,1	49,0	43,0	37,9
% de especies ácidas de mAb1 recuperado	28,2	37,3	49,8	70,8	32,5	36,8	42,4	53,8

Tabla 20: Estabilidad de la formulación A que contiene mAb1 100 mg/ml después de una conservación a 25°C y a 45°C en viales ámbar de 5 ml

Parámetro	t = 0	Conservación a 45°C (días)			Conservación a 25°C (meses)			
	0	7	14	28	1	2	3	6
Aspecto visual	Apro-bado	Apro-bado	Apro-bado	Apro-bado	Apro-bado	Apro-bado	Apro-bado	Apro-bado
Turbidez (OD 405 nm)	0,00	0,00	0,01	0,02	0,00	0,00	0,01	0,02
pH	6,0	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,0
% de mAb1 total recuperado	100	101	100	105	106	103	97	100
% de mAb1 nativo recuperado	95,6	94,6	93,6	90,9	94,5	93,7	93,4	92,7
% de mAb1 del pico principal recuperado	57,6	46,1	35,2	21,6	52,7	46,3	42,0	34,2
% de especies ácidas de mAb1 recuperado	28,2	37,3	50,1	70,9	32,8	39,6	43,4	57,3

Tabla 21: Estabilidad de la formulación A que contiene mAb1 100 mg/ml después de una conservación a 25°C y a 45°C en viales ámbar de 20 ml

Parámetro	t = 0	Conservación a 45°C (días)			Conservación a 25°C (meses)			
	0	7	14	28	1	2	3	6
Aspecto visual	Apro-bado	Apro-bado	Apro-bado	Apro-bado	Apro-bado	Apro-bado	Apro-bado	Apro-bado
Turbidez (OD 405 nm)	0,00	0,01	0,00	0,02	0,00	0,01	0,00	0,02
pH	6,0	6,0	6,1	6,1	6,0	6,0	6,0	6,0
% de mAb1 total recuperado	100	101	101	105	104	103	96	100
% de mAb1 nativo recuperado	95,6	94,9	93,8	91,5	94,3	94,0	93,6	93,5
% de mAb1 del pico principal recuperado	57,6	45,7	34,2	23,3	52,7	49,3	43,5	36,7
% de especies ácidas de mAb1 recuperado	28,2	36,7	51,1	68,6	32,5	35,8	41,3	55,0

Tal como se muestra en este ejemplo, la formulación A que contiene mAb1 25 mg/ml o 100 mg/ml muestra unos perfiles de estabilidad equivalentes cuando se conserva en viales transparentes o de color ámbar. Además, según se demostró en el ejemplo 4 para una conservación en viales transparentes, se mantuvo una estabilidad relativamente alta de mAb1 en la formulación A cuando se conserva en viales transparentes o de color ámbar a 5°C durante hasta 12 meses.

Ejemplo 6. Efecto de la arginina, la histidina y las concentraciones de sacarosa sobre la viscosidad y la estabilidad de formulaciones que contienen mAb1 150 mg/ml

Se prepararon varias formulaciones que contenían mAb1 150 mg/ml, 175 mg/ml y 200 mg/ml y diversas cantidades de histidina, arginina y sacarosa. Se midieron la viscosidad y la osmolalidad para cada formulación. Además se evaluó la estabilidad de las formulaciones de 150 mg/ml después de 4 semanas de conservación a 45°C en términos de porcentaje de mAb1 nativo remanente (mediante SE-HPLC) y de porcentaje del pico principal remanente (mediante CEX-HPLC). Los resultados se resumen en la tabla 22.

Tabla 22: Efecto de la arginina, la histidina y la sacarosa sobre la viscosidad y la estabilidad de formulaciones de mAb1

mAb1 (mg/ml)	[Histidina] (mM)	[Arginina] (mM)	[Sacarosa] (%)	Viscosidad (cPoise)	Osmolalidad (mOsm)	% de mAb1 nativo remanente*	% de especies ácidas
150	10	0	10	aprox. 15	375	90,8	19,9
150	25	25	10	aprox. 11,5	500	91,6	19,5
150	25	25	5	aprox. 8,5	305	91,8	19,8
150	25	25	2,5	aprox. 8,0	220	91,1	19,9
150	25	25	0	aprox. 8,5	115	90,3	20,6
175	10	0	10	aprox. 27	395		
175	25	25	10	aprox. 20,5	415		
175	25	25	5	aprox. 19	300		
175	25	50	5	aprox. 14,5	390		
175	100	0	5	aprox. 12,5	415		
175	100	50	5	aprox. 10	515		
200	10	0	10	aprox. 44	410		
200	25	25	10	aprox. 35	480		
200	25	25	5	aprox. 30	300		

200	25	25	0	aprox. 28	130	
200	100	0	10	aprox. 27	570	
200	100	50	10	aprox. 21	670	

* % inicial de mAb1 nativo = 96,5% (SE-HPLC)

Los resultados presentados en la tabla 16 indican que aumentando la concentración de histidina hasta 25 mM o 100 mM y añadiendo arginina a la formulación (25 mM o 50 mM) se reduce significativamente la viscosidad de la formulación, comparado con formulaciones que contienen sólo histidina 10 mM y sin arginina. Además, reduciendo la concentración de sacarosa desde 10% al 5%, con la histidina y arginina añadidas, se disminuye la viscosidad de la formulación en un grado aún mayor.

Basándose al menos en parte en lo anterior, se prepararon las siguientes formulaciones (denominadas "formulación B" y "formulación C") indicadas en la tabla 23.

Tabla 23: Formulaciones estabilizadas de mAb1 "B" y "C"

Componente	Formulación B	Formulación C
mAb1	25–200 mg/ml	25–200 mg/ml
Histidina	25 mM	25 mM
Polisorbato 20	0,2%	0,2%
Sacarosa	5%	5%
Arginina	25 mM	50 mM

El pH se ajusta a 6,0.

Ejemplo 7. Estabilidad de la formulación B que contiene mAb1 150 mg/ml cuando se fabrica en un vial y en jeringas

Se preparó la formulación B (véase la tabla 23) que contiene mAb1 150 mg/ml en un vial de vidrio de 2 ml y en dos jeringas diferentes: una normal y otra con contenido bajo en wolframio. Las preparaciones se conservaron a 5, 25 y 45°C durante diversas cantidades de tiempo. Se midió la estabilidad del mAb1 tras la conservación mediante SE-HPLC y CEX-HPLC. Los resultados se muestran en la tabla 24 (un aumento en el porcentaje de especies ácidos concuerda con una desamidación del anticuerpo y, por

tanto, se considera un fenómeno no deseado con respecto a las formulaciones farmacéuticas de la presente invención).

Tabla 24: Estabilidad de la formulación B que contiene mAb1 150 mg/ml en un vial y una jeringa

		Vial de vidrio de 2 ml		Jeringa normal		Jeringa con contenido bajo en wolframio	
Temp.	Tiempo	% nativo (SE-HPLC)	% ácido (CEX-HPLC)	% nativo (SE-HPLC)	% ácido (CEX-HPLC)	% nativo (SE-HPLC)	% ácido (CEX-HPLC)
-	Inicio	96,7	32,2	96,5	32,3	96,7	31,7
45°C	14 días	94,1	52,7	94,3	54,5	94,3	56,1
45°C	28 días	92,7	69,7	92,7	69,7	92,5	70,8
45°C	56 días	86,7	84,7	87,8	82,6	86,9	83,5
25°C	1 mes	95,1	31,2	95,7	30,6	95,6	31,1
25°C	2 meses	95,3	34,6	94,7	37,4	96,0	36,3
25°C	3 meses	94,3	40,6	93,9	43,7	94,1	42,6
5°C	1 mes	96,2	30,2	96,5	29,1	96,4	29,3
5°C	2 meses	96,3	29,3	96,4	29,0	96,4	29,1
5°C	3 meses	95,7	29,4	95,8	29,6	95,8	29,6

Tal como se muestra en esta tabla, la formulación B que contiene mAb1 150 mg/ml, conservada a 5°C en un vial de vidrio o jeringa, permanece relativamente estable durante al menos 3 meses.

Ejemplo 8: Estabilidad de formulaciones de mAb1 en jeringas prerrellenadas

Se realizó una serie de experimentos para evaluar la estabilidad de diferentes formulaciones de mAb1 en jeringas prerrellenadas. Para estos experimentos se emplearon diversas jeringas con contenido bajo en wolframio y con contenido normal en wolframio, con aguja Luer y de estaca, en combinación con diferentes tipos de émbolos (revestidos y no revestidos) y capuchones para la punta. Las formulaciones se ensayaron para la estabilidad después de una conservación en jeringas prerrellenadas a 45°C, 25°C y 5°C durante diversas cantidades de tiempo (que varían de 14 días a 12 meses, dependiendo de las condiciones ensayadas).

Se ensayaron seis formulaciones diferentes de mAb1 para la estabilidad en jeringas prerrellenadas en este ejemplo: (1) formulación A (véase la tabla 9) que contiene mAb1 100 mg/ml; (2) formulación A (véase la tabla 9) que contiene mAb1 25 mg/ml; (3) formulación B (véase la tabla 23) que contiene mAb1 150 mg/ml; (4) formulación B (véase la tabla 23) que contiene mAb1 25 mg/ml; (5) formulación C (véase la tabla 23) que contiene mAb1 175 mg/ml; y (6) formulación C (véase la tabla 23) que contiene mAb1 25 mg/ml.

La estabilidad se evaluó mediante los siguientes parámetros: (a) análisis visual; (b) turbidez (OD_{405nm}); (c) porcentaje de recuperación mediante RP-HPLC; (d) porcentaje de mAb1 nativo mediante SE-HPLC; (e) porcentaje de mAb1 del pico principal mediante CEX-HPLC; y (f) porcentaje de especies ácidas mediante CEX-HPLC.

Los resultados de un experimento representativo que evalúa la estabilidad de la formulación A, que contiene mAb1 100 mg/ml en dos jeringas diferentes (jeringa nº 1 y jeringa nº 2) se muestran en la tables 25 y 26 que aparecen a continuación.

Tabla 25: Estabilidad de la formulación A que contiene mAb1 100 mg/ml en la jeringa prerrellenada nº 1 con aguja de estaca

Jeringa nº 1, descripción:							
Jeringa:		BD 1 ml larga 29ga x 1/2" Physiolis, contenido bajo en wolframio					
Émbolo:		West FluroTec® 4023/50					
Capuchón para la punta:		BD 260					
Siliconización:		Pulverizada					
Temp.	Tiempo	Análisis visual	Turbidez (OD _{405 nm})	% de recuperación	% de mAb1 nativo	% del pico principal	% de especies ácidas
--	Inicio	Aprobado	0,00	100	96,6	56,9	28,7
45°C	14 días	Aprobado	0,00	99	95,1	32,7	50,7
45°C	28 días	Aprobado	0,01	103	92,6	20,9	66,1
45°C	56 días	Aprobado	0,03	105	88,8	9,9	80,9
25°C	1 mes	Aprobado	0,00	106	95,6	52,4	32,0
25°C	2 meses	Aprobado	0,00	107	95,2	48,0	37,0
25°C	3 meses	Aprobado	0,00	106	94,2	44,8	41,8
25°C	6 meses	Aprobado	0,01	101	93,7	34,8	53,9
25°C	9 meses	Aprobado	0,03	98	91,4	26,1	64,6
25°C	12 meses	Aprobado	0,03	101	89,9	21,3	69,4

Table 25, cont.: Estabilidad de la formulación A que contiene mAb1 100 mg/ml en la jeringa prerrellenada nº 1 con aguja de estaca

Jeringa nº 1, descripción:							
Jeringa:		BD 1 ml larga 29ga x 1/2" Physiolis, contenido bajo en wolframio					
Émbolo:		West FluroTec® 4023/50					
Capuchón para la punta:		BD 260					
Siliconización:		Pulverizada					
5°C	1 mes	Aprobado	0,00	110	96,4	56,8	29,9
5°C	2 meses	Aprobado	0,00	108	96,2	55,7	31,1
5°C	3 meses	Aprobado	0,00	104	96,0	56,3	30,0
5°C	6 meses	Aprobado	0,00	100	96,5	55,0	31,3
5°C	9 meses	Aprobado	0,00	98	96,2	56,7	30,3
5°C	12 meses	Aprobado	0,00	101	95,4	57,3	30,2

Tabla 26: Estabilidad de la formulación A que contiene mAb1 100 mg/ml en la jeringa prerrellenada nº 2 con aguja de estaca

Jeringa nº 2, descripción:							
Jeringa:		Schott 1 ml larga SN CF 29ga x 1/2"					
Émbolo:		West FluroTec® 4023/50					
Capuchón para la punta:		Stelmi 4800 w/RNS					
Siliconización:		Pulverizada					
Temp.	Tiempo	Análisis visual	Turbidez (OD _{405 nm})	% de recuperación	% de mAb1 nativo	% del pico principal	% de especies ácidas
--	Inicio	Aprobado	0,00	100	96,3	57,5	28,0
45°C	14 días	Aprobado	0,00	100	95,2	33,7	49,6
45°C	28 días	Aprobado	0,00	103	93,3	22,8	64,7
45°C	56 días	Aprobado	0,03	107	88,0	9,9	81,1
25°C	1 mes	Aprobado	0,00	108	95,5	52,5	31,8
25°C	2 meses	Aprobado	0,00	107	95,2	49,2	35,7
25°C	3 meses	Suspenso	0,00	106	93,9	43,1	42,0
25°C	6 meses	Suspenso	0,00	102	92,9	34,4	54,0

25°C	9 meses	Aprobado	0,02	100	92,3	26,9	63,5
25°C	12 meses	Aprobado	0,03	103	90,0	20,0	70,2
5°C	1 mes	Aprobado	0,00	111	96,3	56,7	29,9
5°C	2 meses	Aprobado	0,00	112	95,6	55,9	31,1
5°C	3 meses	Aprobado	0,00	106	96,1	57,2	29,4
5°C	6 meses	Aprobado	0,00	102	96,0	54,9	31,6
5°C	9 meses	Aprobado	0,00	100	95,9	56,7	30,2
5°C	12 meses	Aprobado	0,00	102	95,4	56,0	30,7

Los resultados de otro experimento representativo que evalúa la estabilidad de la formulación C, que contiene mAb1 175 mg/ml en dos jeringas diferentes (jeringa nº 1 y jeringa nº 3) se muestran en la tables 27 y 28 que aparecen a continuación.

- 5
- Los resultados de este conjunto de experimentos demuestran que las diferentes formulaciones permanecen relativamente estables en las jeringas prerrellenadas, en especial cuando se conservan a unas temperaturas de 25°C y menores, durante un mes o más. Además, las diversas formulaciones de la invención parecen tener mayor estabilidad cuando están contenidas en jeringas de contenido bajo en wolframio que
- 10
- contienen émbolos revestidos con fluorocarbono.

Tabla 27: Estabilidad de la formulación C que contiene mAb1 175 mg/ml en la jeringa prerrellenada nº 1 con aguja de estaca

Jeringa nº 1, descripción:							
Jeringa:		BD 1 ml larga 29ga x 1/2" Physiolis, contenido bajo en wolframio					
Émbolo:		West FluroTec® 4023/50					
Capuchón para la punta:		BD 260					
Siliconización:		Pulverizada					
Temp.	Tiempo	Análisis visual	Turbidez (OD _{405 nm})	% de recuperación	% de mAb1 nativo	% del pico principal	% de especies ácidas
--	Inicio	Aprobado	0,00	100	96,7	59,7	32,4
45°C	7 días	Aprobado	0,01	102	96,1	48,6	39,5
45°C	14 días	Aprobado	0,03	97	95,0	36,9	50,0
45°C	28 días	Aprobado	0,03	98	91,9	24,7	66,0
45°C	56 días	Aprobado	0,05	97	91,9	12,3	83,3
25°C	1 mes	Aprobado	0,02	99	95,4	56,9	33,8
25°C	2 meses	Aprobado	0,00	100	95,0	51,1	39,8

5°C	1 mes	Aprobado	0,00	98	96,1	59,5	32,7
5°C	2 meses	Aprobado	0,00	101	96,4	56,3	37,1

Tabla 28: Estabilidad de la formulación C que contiene mAb1 175 mg/ml en la jeringa prerrellenada nº 3 con aguja de estaca

Jeringa nº 1, descripción:							
Jeringa:		Daikyo Seiko CZ 1 ml std 30ga x 1/2 "					
Émbolo:		Daikyo D-21-6-1 revestido con FluroTec®					
Capuchón para la punta:		7028					
Siliconización:		N/E					
Temp.	Tiempo	Análisis visual	Turbidez (OD _{405 nm})	% de recuperación	% de mAb1 nativo	% del pico principal	% de especies ácidas
--	Inicio	Aprobado	0,00	100	96,4	58,2	33,6
45°C	7 días	Aprobado	0,00	101	95,7	45,4	40,4
45°C	14 días	Aprobado	0,01	101	94,8	37,5	48,8
45°C	28 días	Aprobado	0,04	96	94,0	29,4	59,4
45°C	56 días	Aprobado	0,06	99	85,9	7,8	87,0
25°C	1 mes	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
5°C	1 mes	Aprobado	0,00	100	96,4	56,7	34,0
5°C	2 meses	Aprobado	0,00	101	96,2	54,7	34,0

La presente invención no debe limitarse en alcance por las realizaciones específicas descritas en la presente memoria. De hecho, diversas modificaciones de la invención además de las descritas en la presente memoria serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y de las figuras adjuntas. Estas modificaciones se pretenden incluir dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1.- Una formulación farmacéutica que comprende: (i) un anticuerpo humano que se une de modo específico al receptor de interleuquina-6 humana (hIL-6R); (ii) histidina; y (iii) un carbohidrato.

5 2.- La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el carbohidrato es un azúcar seleccionado del grupo que consiste en sacarosa, glucosa, manitol, lactosa y trehalosa.

3.- La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el carbohidrato es sacarosa.

10 4.- La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dicho anticuerpo humano que se une de modo específico a hIL-6R comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y una región variable de cadena ligera (LCVR), en la que la HCVR comprende regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada y ligera (HCDR1-HCDR2-HCDR3/LCDR1-LCDR2-LCDR3) que tienen las secuencias de aminoácidos de: (i) SEQ ID NO:4-6-8/SEQ ID NO:12-14-16; (ii) SEQ ID NO:20-22-24/SEQ ID NO:28-30-32; (iii) SEQ ID NO:36-38-40/SEQ ID NO:44-46-48; o (iv) SEQ ID NO:52-54-56/SEQ ID NO:60-62-64.

20 5.- La formulación farmacéutica de la reivindicación 4, en la que dicho anticuerpo humano que se une de modo específico a hIL-6R comprende parejas de secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada y cadena ligera (HCVR/LCVR) seleccionadas del grupo que consiste en: (i) SEQ ID NO:2/10; (ii) SEQ ID NO:18/26; (iii) SEQ ID NO:34/42; y (iv) SEQ ID NO:50/58.

25 6.- La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dicho anticuerpo humano que se une de modo específico al receptor de interleuquina-6 humana (hIL-6R) se encuentra a una concentración de aproximadamente 5 a 200 mg/ml.

30 7.- La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la histidina se encuentra a una concentración de aproximadamente 5 a 50 mM.

8.- La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el carbohidrato se encuentra a una concentración de aproximadamente 1% al 20%.

35 9.- La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende además un tensioactivo no iónico.

10.- La formulación farmacéutica de la reivindicación 9, en la que dicho tensioactivo no iónico se selecciona del grupo que consiste en polisorbato 20, polisorbato 80 y monooleato de polioxietilensorbitán.

5 11.- La formulación farmacéutica de la reivindicación 9, en la que dicho tensioactivo no iónico es polisorbato 20.

12.- La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en la que dicho tensioactivo no iónico se encuentra a una concentración de aproximadamente 0,01% al 1%.

10 13.- La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 9-12, que comprende: (i) de aproximadamente 25 a 200 mg/ml de dicho anticuerpo humano que se une de modo específico a hIL-6R; (ii) histidina de aproximadamente 10 a 25 mM; (iii) sacarosa de aproximadamente 5% al 10%; y (iv) polisorbato 20 de aproximadamente 0,1% al 0,2%.

15 14.- La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 9-12, que comprende: (i) aproximadamente 100 mg/ml de un anticuerpo humano que se une de modo específico a hIL-6R; (ii) histidina aproximadamente 10 mM; (iii) sacarosa aproximadamente al 10%; y (iv) polisorbato 20 aproximadamente al 0,2%.

15 15.- La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 9-14, que comprende además arginina.

20 16.- La formulación farmacéutica de la reivindicación 15, en la que la arginina se encuentra a una concentración de aproximadamente 5 a 100 mM.

17.- La formulación farmacéutica de la reivindicación 15, en la que la arginina se encuentra a una concentración de aproximadamente 25 a 50 mM.

25 18.- La formulación farmacéutica de la reivindicación 15, que comprende: (i) aproximadamente 150 mg/ml de dicho anticuerpo humano que se une de modo específico a hIL-6R; (ii) histidina aproximadamente 25 mM; (iii) sacarosa aproximadamente al 5%; (iv) polisorbato 20 aproximadamente al 0,2%; y (v) arginina aproximadamente 25 mM.

30 19.- La formulación farmacéutica de la reivindicación 15, que comprende: (i) aproximadamente 175 mg/ml de dicho anticuerpo humano que se une de modo específico a hIL-6R; (ii) histidina aproximadamente 25 mM; (iii) sacarosa aproximadamente al 5%; (iv) polisorbato 20 aproximadamente al 0,2%; y (v) arginina aproximadamente 50 mM.

35 20.- La formulación farmacéutica de la reivindicación 19, en la que dicho anticuerpo humano que se une de modo específico a hIL-6R comprende una pareja de

secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada y de cadena ligera (HCVR/LCVR) de SEQ ID NO:18/26.

5 **21.-** La formulación farmacéutica de la reivindicación 19 o de la reivindicación 20, en la que al menos 90% de la forma nativa de dicho anticuerpo se recupera después de nueve meses de conservación a 5°C, según se determina mediante una cromatografía líquida de alta resolución de exclusión molecular (SE-HPLC).

10 **22.-** La formulación farmacéutica de la reivindicación 19 o de la reivindicación 20, en la que al menos 95% de la forma nativa de dicho anticuerpo se recupera después de nueve meses de conservación a 5°C, según se determina mediante una cromatografía líquida de alta resolución de exclusión molecular (SE-HPLC).

15 **23.-** La formulación farmacéutica de la reivindicación 19 o de la reivindicación 20, en la que al menos 96% de la forma nativa de dicho anticuerpo se recupera después de nueve meses de conservación a 5°C, según se determina mediante una cromatografía líquida de alta resolución de exclusión molecular (SE-HPLC).

20 **24.-** La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 19-23, en la que la formulación muestra una viscosidad menor que aproximadamente 15 cPoise.

25 **25.-** La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 19-23, en la que la formulación muestra una viscosidad menor que aproximadamente 12 cPoise.

30 **26.-** La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 19-23, en la que la formulación muestra una viscosidad menor que aproximadamente 9 cPoise.

35 **27.-** La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 16-26, contenida en un vial de vidrio.

28.- La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 16-26, contenida en una jeringa.

29.- La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 16-26, contenida en un microinfusor.

30.- La formulación farmacéutica de la reivindicación 28, en la que dicha jeringa comprende un émbolo revestido con fluorocarbono.

31.- La formulación farmacéutica de la reivindicación 28, en la que dicha jeringa es una jeringa con contenido bajo en wolframio.

32.- Una formulación farmacéutica que comprende: (i) de aproximadamente 5 a 200 mg/ml de un anticuerpo humano que se une de modo específico al receptor de

interleuquina-6 humana (hIL-6R); (ii) histidina de aproximadamente 5 a 50 mM; (iii) sacarosa de aproximadamente 1% al 20%; y (iv) polisorbato 20 de aproximadamente 0,01% al 1%.

- 5 **33.-** Una formulación farmacéutica que comprende: (i) aproximadamente 175 mg/ml de un anticuerpo humano que se une de modo específico al receptor de interleuquina-6 humana (hIL-6R), en la que dicho anticuerpo comprende una pareja de secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada y de cadena ligera (HCVR/LCVR) de SEQ ID NO:18/26; (ii) histidina aproximadamente 25 mM; (iii) sacarosa aproximadamente al 5%; (iv) polisorbato 20 aproximadamente al 0,2%; y (v)
- 10 arginina aproximadamente 50 mM.

RESUMEN

La presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo humano que se une de modo específico al receptor de interleuquina-6 humana (hIL-6R). Las formulaciones pueden contener, además de un anticuerpo anti-
5 hIL-6R, al menos un aminoácidos, al menos un azúcar y/o al menos un tensioactivo no iónico. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención muestran un grado sustancial de estabilidad del anticuerpo después de una conservación durante varios meses.

10

15

20

25

30

35 WPC16813/ID.221037

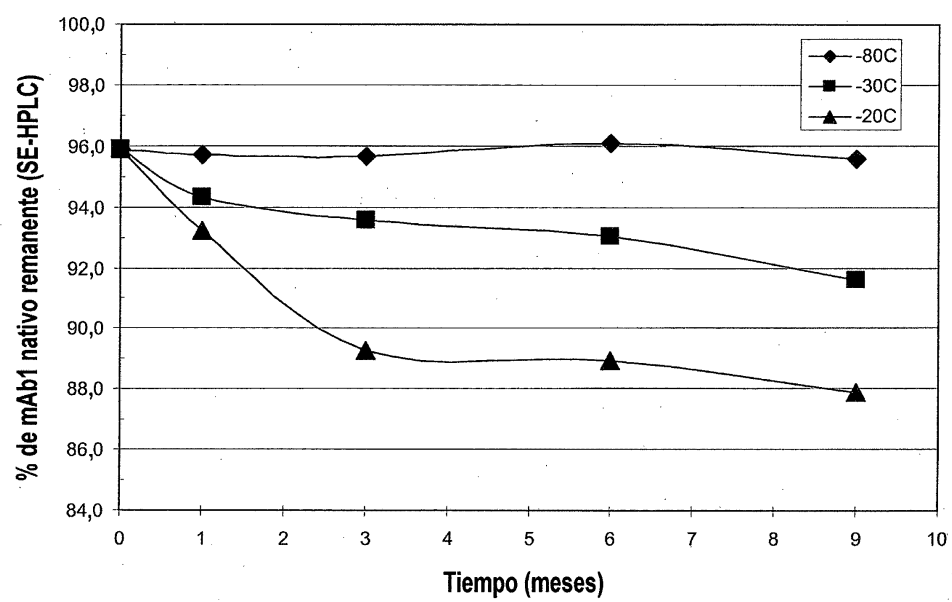


Figura 1

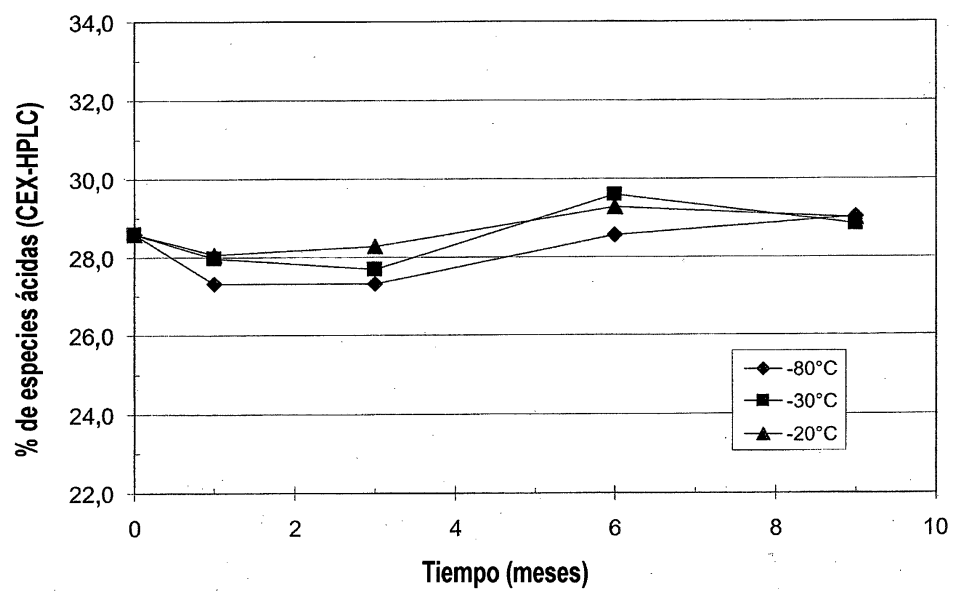


Figura 2

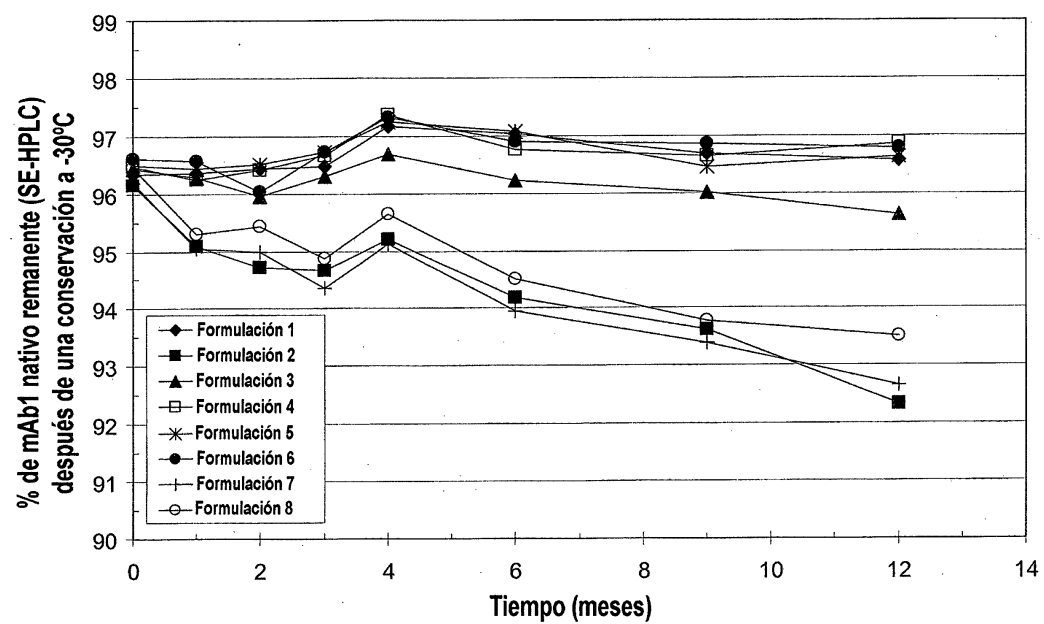


Figura 3

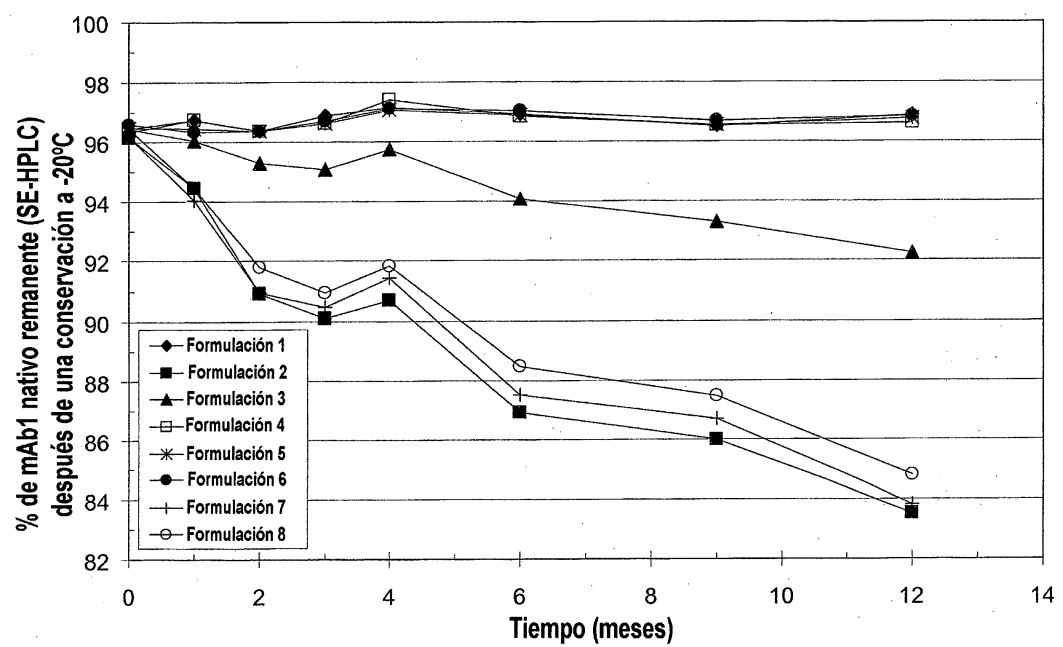


Figura 4

LISTADO DE SECUENCIAS - COLO 16813-841-010-0
LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> Formulaciones estabilizadas que contienen anticuerpos Anti-receptor de interleuquina-6 (IL-6R)

<130> 6013A-WO

<140> Pendiente de asignar

<141> Presentado con ésta

<150> 61/293,227

<151> 2010-01-08

<160> 74

<170> FastSEQ para versión de windows 4.0

<210> 1

<211> 379

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 1

gaagtgcagc	tggtggagtc	tgggggaaac	ttggtacagc	ctggcaggtc	cctgagactc	60
tccgtgtcag	cctctggatt	catctttgat	gattatgcca	tgacttgggt	ccggcaagct	120
ccagggaagg	gcctggagtg	gggtctcaggt	attagttgga	atagtggtag	cataggctat	180
gcggactctg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	acgccaagaa	ctccctgtat	240
ctgcaaata	acagtctgag	agctgaggac	acggccttgt	attactgtgc	aaaagatgga	300
ggcagcagct	ggttaccgtt	cgtctactac	tacgggtatgg	acgtctgggg	ccaagggacc	360
acggtcaccg	tctcgtcag					379

<210> 2

<211> 126

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 2

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Asn	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Asp	Asp	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Gly	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70				75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Lys	Asp	Gly	Gly	Ser	Ser	Trp	Leu	Pro	Phe	Val	Tyr	Tyr	Tyr	Gly
			100					105					110		
Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
		115					120					125			

<210> 3

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 3

ggattcatct ttgatgatta tgcc

LISTADO DE SECUENCIAS - COLO 16813-841-010-0

<210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 4
Gly Phe Ile Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 5
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 5
attagttgga atagtggttag cata 24

<210> 6
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 6
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 7
<211> 57
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 7
gcaaaagatg gaggcagcag ctggttaccg ttcgtctact actacggtat ggacgtc 57

<210> 8
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 8
Ala Lys Asp Gly Gly Ser Ser Trp Leu Pro Phe Val Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 9
<211> 325
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 9
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctcccgggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtattagc agcaactttg cctggtacca gcagaaacct 120

LISTADO DE SECUENCIAS - COLO 16813-841-010-0
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagttttatta ctgtcagcag tatagtagct ggcctccgta cacttttggc 300
caggggacca agctggagat caaac 325

<210> 10
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 10
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Asn
20 25 30
Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Trp Pro Pro
85 90 95
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 11
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 11
cagagtatta gcagcaac 18

<210> 12
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 12
Gln Ser Ile Ser Ser Asn
1 5

<210> 13
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 13
ggtgcatcc 9

<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 14
Gly Ala Ser

LISTADO DE SECUENCIAS - COLO 16813-841-010-0

1

<210> 15
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 15
 cagcagtata gtagctggcc tccgtacact 30

<210> 16
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 16
 Gln Gln Tyr Ser Ser Trp Pro Pro Tyr Thr
 1 5 10

<210> 17
 <211> 349
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 17
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggttcagc ctggcaggct cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctagatt tacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagggt attagtigga atagtggtag aatagggtat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccgagaa ctccctcttt 240
 ctgcaaatac acggtctgag agcagaggac acggccttgt attactgtgc aaaaggccga 300
 gattcttttg atatctgggg ccaagggaca atggtcaccg tctcttcag 349

<210> 18
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 18
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Gly Arg Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 19
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

LISTADO DE SECUENCIAS - COLO 16813-841-010-0

<220>		
<223>	Sintética	
<400>	19	
	agatttacct ttgatgatta tgcc	24
<210>	20	
<211>	8	
<212>	PRT	
<213>	Secuencia artificial	
<220>		
<223>	Sintética	
<400>	20	
	Arg Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala	
	1 5	
<210>	21	
<211>	24	
<212>	ADN	
<213>	Secuencia artificial	
<220>		
<223>	Sintética	
<400>	21	
	attagttgga atagtggtag aata	24
<210>	22	
<211>	8	
<212>	PRT	
<213>	Secuencia artificial	
<220>		
<223>	Sintética	
<400>	22	
	Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Ile	
	1 5	
<210>	23	
<211>	27	
<212>	ADN	
<213>	Secuencia artificial	
<220>		
<223>	Sintética	
<400>	23	
	gcaaaaggcc gagattcttt tgatatc	27
<210>	24	
<211>	9	
<212>	PRT	
<213>	Secuencia artificial	
<220>		
<223>	Sintética	
<400>	24	
	Ala Lys Gly Arg Asp Ser Phe Asp Ile	
	1 5	
<210>	25	
<211>	322	
<212>	ADN	
<213>	Secuencia artificial	
<220>		
<223>	Sintética	

LISTADO DE SECUENCIAS - COLO 16813-841-010-0

<400> 25
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtagtagc agctggtag cctggtagc gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caagttatta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 26
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 26
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 27
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 27
cagggtatta gcagctgg 18

<210> 28
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 28
Gln Gly Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 29
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 29
ggtgcatcc 9

<210> 30
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

LISTADO DE SECUENCIAS - COLO 16813-841-010-0

<400> 30
Gly Ala Ser
1

<210> 31
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 31
caacaggcta acagtttccc gtacact 27

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 32
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 33
<211> 349
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 33
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttgat gattatgcc tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt gttagttgga atgggtggtag aataggctat 180
gcggactctg tgaaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctcttt 240
ctgcaaataa acagtctgag agttgaggac acggccttgt attattgtgc aaaaggccgg 300
gatgcttttg atatctg99g ccaagggaca ttggtcaccg tctcttcag 349

<210> 34
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 34
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Gly Arg Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Gly Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 35
<211> 24

LISTADO DE SECUENCIAS - COLO 16813-841-010-0

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 <400> 35
 ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

 <210> 36
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 <400> 36
 Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
 1 5

 <210> 37
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 <400> 37
 gttagttaga atggtggtag aata 24

 <210> 38
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 <400> 38
 Val Ser Trp Asn Gly Gly Arg Ile
 1 5

 <210> 39
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 <400> 39
 gcaaaaggcc gggatgcttt tgatatc 27

 <210> 40
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 <400> 40
 Ala Lys Gly Arg Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5

 <210> 41
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

LISTADO DE SECUENCIAS - COLO 16813-841-010-0

<220>
<223> sintética

<400> 41
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc agctgggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc cttaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacat gcttacagtt tcccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 42
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 42
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Tyr Ser Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 43
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 43
cagggtatta gcagctgg 18

<210> 44
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 44
Gln Gly Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 45
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 45
gctgcatcc 9

<210> 46
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

LISTADO DE SECUENCIAS - COLO 16813-841-010-0

<220>
<223> Sintética

<400> 46
Ala Ala Ser
1

<210> 47
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 47
caacatgctt acagtttccc gtacact 27

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 48
Gln His Ala Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 49
<211> 361
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 49
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaaagagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc tcttatgata tcatctgggt gcgacaggcc 120
actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccaa acagtggtaa cacaggctat 180
acacagaacc tccagggcag agtcaccttg accaggaaca cctccataac tacagtctac 240
atggaactga gcagcctgag ctctgaggac acggccggtt attactgtgc gcgagactac 300
agtagccact actacgggtt ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 360
a 361

<210> 50
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 50
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Asp Ile Ile Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Thr Gln Asn Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asn Thr Ser Ile Thr Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Ser Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Ser Ser His Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

LISTADO DE SECUENCIAS - COLO 16813-841-010-0

<210> 51	
<211> 24	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Sintética	
<400> 51	
ggatacacct tcacctctta tgat	24
<210> 52	
<211> 8	
<212> PRT	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Sintética	
<400> 52	
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp	
1 5	
<210> 53	
<211> 24	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Sintética	
<400> 53	
atgaacccaa acagtggtaa caca	24
<210> 54	
<211> 8	
<212> PRT	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Sintética	
<400> 54	
Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr	
1 5	
<210> 55	
<211> 39	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Sintética	
<400> 55	
gcgcgagact acagtagcca ctactacggt ttggacgtc	39
<210> 56	
<211> 13	
<212> PRT	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Sintética	
<400> 56	
Ala Arg Asp Tyr Ser Ser His Tyr Tyr Gly Leu Asp Val	
1 5 10	
<210> 57	

LISTADO DE SECUENCIAS - COLO 16813-841-010-0

<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 57
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctacat ctataggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtc ggacattagc aattatttag cctgggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctttggt gcatccactt tgcagagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagtag cctgcagcct 240
gaggattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 58
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 58
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Thr Ser Ile Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Phe Val Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 59
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 59
caggacatta gcaattat 18

<210> 60
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 60
Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 61
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 61
gttgcattcc 9

LISTADO DE SECUENCIAS - COLO 16813-841-010-0

<210> 62
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 62
Val Ala Ser
1

<210> 63
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 63
caacagttta atagttaccc gctcactttc 30

<210> 64
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 64
Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 65
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> VARIANTE
<222> (1)...(1)
<223> Xaa = Gly o Arg

<220>
<221> VARIANTE
<222> (2)...(2)
<223> Xaa = Phe o Tyr

<220>
<221> VARIANTE
<222> (3)...(3)
<223> Xaa = Ile o Thr

<220>
<221> VARIANTE
<222> (4)...(4)
<223> Xaa = Phe

<220>
<221> VARIANTE
<222> (5)...(5)
<223> Xaa = Asp o Thr

<220>
<221> VARIANTE
<222> (6)...(6)
<223> Xaa = Asp o Ser

LISTADO DE SECUENCIAS - COLO 16813-841-010-0

<220>
<221> VARIANTE
<222> (7)...(7)
<223> Xaa = Tyr

<220>
<221> VARIANTE
<222> (8)...(8)
<223> Xaa = Ala o Asp

<400> 65
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 66
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> VARIANTE
<222> (1)...(1)
<223> Xaa = Ile, Val o Met

<220>
<221> VARIANTE
<222> (2)...(2)
<223> Xaa = Ser o Asn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (3)...(3)
<223> Xaa = Thr o Pro

<220>
<221> VARIANTE
<222> (4)...(4)
<223> Xaa = Asn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (5)...(5)
<223> Xaa = Ser o Gly

<220>
<221> VARIANTE
<222> (6)...(6)
<223> Xaa = Gly

<220>
<221> VARIANTE
<222> (7)...(7)
<223> Xaa = Ser, Arg o Asn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (8)...(8)
<223> Xaa = Ile o Thr

<400> 66
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 67
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

LISTADO DE SECUENCIAS - COLO 16813-841-010-0

<223> Sintética

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)...(1)

<223> Xaa = Ala

<220>

<221> VARIANTE

<222> (2)...(2)

<223> Xaa = Lys o Arg

<220>

<221> VARIANTE

<222> (3)...(3)

<223> Xaa = Asp o Gly

<220>

<221> VARIANTE

<222> (4)...(4)

<223> Xaa = Gly, Arg o Tyr

<220>

<221> VARIANTE

<222> (5)...(5)

<223> Xaa = Gly, Asp o Ser

<220>

<221> VARIANTE

<222> (6)...(6)

<223> Xaa = Ser o Ala

<220>

<221> VARIANTE

<222> (7)...(7)

<223> Xaa = Ser, Phe o His

<220>

<221> VARIANTE

<222> (8)...(8)

<223> Xaa = Trp, Asp o Tyr

<220>

<221> VARIANTE

<222> (9)...(9)

<223> Xaa = Leu, Ile o Tyr

<220>

<221> VARIANTE

<222> (10)...(10)

<223> Xaa = Pro, Gly o ausente

<220>

<221> VARIANTE

<222> (11)...(11)

<223> Xaa = Phe, Leu o ausente

<220>

<221> VARIANTE

<222> (12)...(12)

<223> Xaa = Val, Asp o ausente

<220>

<221> VARIANTE

<222> (13)...(13)

<223> Xaa = Tyr, Val o ausente

<220>

<221> VARIANTE

<222> (14)...(14)

<223> Xaa = Tyr o ausente

<220>

<221> VARIANTE

LISTADO DE SECUENCIAS - COLO 16813-841-010-0

<222> (15)...(15)
<223> Xaa = Tyr o ausente

<220>
<221> VARIANTE
<222> (16)...(16)
<223> Xaa = Gly o ausente

<220>
<221> VARIANTE
<222> (17)...(17)
<223> Xaa = Met o ausente

<220>
<221> VARIANTE
<222> (18)...(18)
<223> Xaa = Asp o ausente

<220>
<221> VARIANTE
<222> (19)...(19)
<223> Xaa = Val o ausente

<400> 67
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa

<210> 68
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> VARIANTE
<222> (1)...(1)
<223> Xaa = Gln

<220>
<221> VARIANTE
<222> (2)...(2)
<223> Xaa = Ser, Gly o Asp

<220>
<221> VARIANTE
<222> (3)...(3)
<223> Xaa = Ile

<220>
<221> VARIANTE
<222> (4)...(4)
<223> Xaa = Ser

<220>
<221> VARIANTE
<222> (5)...(5)
<223> Xaa = Ser o Asn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (6)...(6)
<223> Xaa = Asn, Trp o Tyr

<400> 68
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 69
<211> 3

LISTADO DE SECUENCIAS - COLO 16813-841-010-0

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> VARIANTE
<222> (1)...(1)
<223> Xaa = Gly, Ala o Val

<220>
<221> VARIANTE
<222> (2)...(2)
<223> Xaa = Ala

<220>
<221> VARIANTE
<222> (3)...(3)
<223> Xaa = Ser

<400> 69
Xaa Xaa Xaa
1

<210> 70
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> VARIANTE
<222> (1)...(1)
<223> Xaa = Gln

<220>
<221> VARIANTE
<222> (2)...(2)
<223> Xaa = Gln o His

<220>
<221> VARIANTE
<222> (3)...(3)
<223> Xaa = Tyr, Ala o Phe

<220>
<221> VARIANTE
<222> (4)...(4)
<223> Xaa = Ser, Asn o Tyr

<220>
<221> VARIANTE
<222> (5)...(5)
<223> Xaa = Ser

<220>
<221> VARIANTE
<222> (6)...(6)
<223> Xaa = Trp, Phe o Tyr

<220>
<221> VARIANTE
<222> (7)...(7)
<223> Xaa = Pro

<220>
<221> VARIANTE
<222> (8)...(8)
<223> Xaa = Pro, Tyr o Leu

LISTADO DE SECUENCIAS - COLO 16813-841-010-0

<220>
<221> VARIANTE
<222> (9)...(9)
<223> Xaa = Tyr o Thr

<220>
<221> VARIANTE
<222> (10)...(10)
<223> Xaa = Thr o ausente

<400> 70
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 71
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 71
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 72
<211> 327
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

LISTADO DE SECUENCIAS - COLO 16813-841-010-0

<400> 72

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 73

<211> 327

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> sintética

<400> 73

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

LISTADO DE SECUENCIAS - COLO 16813-841-010-0

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 74
 <211> 358
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 74

Met Val Ala Val Gly Cys Ala Leu Leu Ala Ala Leu Leu Ala Ala Pro
 1 5 10 15
 Gly Ala Ala Leu Ala Pro Arg Arg Cys Pro Ala Gln Glu Val Ala Arg
 20 25 30
 Gly Val Leu Thr Ser Leu Pro Gly Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Pro
 35 40 45
 Gly Val Glu Pro Glu Asp Asn Ala Thr Val His Trp Val Leu Arg Lys
 50 55 60
 Pro Ala Ala Gly Ser His Pro Ser Arg Trp Ala Gly Met Gly Arg Arg
 65 70 75 80
 Leu Leu Leu Arg Ser Val Gln Leu His Asp Ser Gly Asn Tyr Ser Cys
 85 90 95
 Tyr Arg Ala Gly Arg Pro Ala Gly Thr Val His Leu Leu Val Asp Val
 100 105 110
 Pro Pro Glu Glu Pro Gln Leu Ser Cys Phe Arg Lys Ser Pro Leu Ser
 115 120 125
 Asn Val Val Cys Glu Trp Gly Pro Arg Ser Thr Pro Ser Leu Thr Thr
 130 135 140
 Lys Ala Val Leu Leu Val Arg Lys Phe Gln Asn Ser Pro Ala Glu Asp
 145 150 155 160
 Phe Gln Glu Pro Cys Gln Tyr Ser Gln Glu Ser Gln Lys Phe Ser Cys
 165 170 175
 Gln Leu Ala Val Pro Glu Gly Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Val Ser Met
 180 185 190
 Cys Val Ala Ser Ser Val Gly Ser Lys Phe Ser Lys Thr Gln Thr Phe
 195 200 205
 Gln Gly Cys Gly Ile Leu Gln Pro Asp Pro Pro Ala Asn Ile Thr Val
 210 215 220
 Thr Ala Val Ala Arg Asn Pro Arg Trp Leu Ser Val Thr Trp Gln Asp
 225 230 235 240
 Pro His Ser Trp Asn Ser Ser Phe Tyr Arg Leu Arg Phe Glu Leu Arg
 245 250 255
 Tyr Arg Ala Glu Arg Ser Lys Thr Phe Thr Thr Trp Met Val Lys Asp
 260 265 270
 Leu Gln His His Cys Val Ile His Asp Ala Trp Ser Gly Leu Arg His
 275 280 285
 Val Val Gln Leu Arg Ala Gln Glu Glu Phe Gly Gln Gly Glu Trp Ser
 290 295 300
 Glu Trp Ser Pro Glu Ala Met Gly Thr Pro Trp Thr Glu Ser Arg Ser
 305 310 315 320
 Pro Pro Ala Glu Asn Glu Val Ser Thr Pro Met Gln Ala Leu Thr Thr
 325 330 335
 Asn Lys Asp Asp Asp Asn Ile Leu Phe Arg Asp Ser Ala Asn Ala Thr
 340 345 350
 Ser Leu Pro Val Gln Asp

FC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA	
		RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia:		Fecha: ____/____/____/ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicator:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	12-132768-c	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
~~7~~	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:

Folio 80 CD listado de secuencias.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

343

81

76813

1. Country: **United States of America**

This public document

2. has been signed by **Gloria D'Amico**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **Queens**

Certified

5. At New York, New York

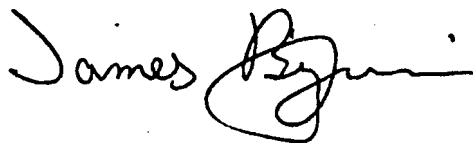
6. the 18th day of December 2008

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. NYC-10643439A

9. Seal/Stamp

10. Signature



James Bizzarri

Special Deputy Secretary of State



Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

domiciliado (s) en/of

777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10590, United States of America

hereby ratify the patent app. #08138158 filed by Emilio Ferrero on December 30, 2008

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

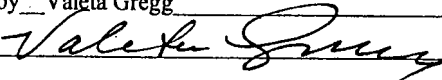
Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 10 Dececmbber 2008
 en/in Tarrytown, New York, US
 por/by Valetta Gregg

 Firma Signature

State of New York } ss:
County of Queens }

No. 160492

Form 1

I, GLORIA D'AMICO, Clerk of the County of Queens, and Clerk of the Supreme Court in and for said county, the same being a court of record having a seal, DO HEREBY CERTIFY THAT

Yung-Zi Yang
whose name is subscribed to the annexed original instrument has been commissioned and qualified as a NOTARY PUBLIC



and has filed his autograph signature in this office and that he/she was at the time of taking such proof or acknowledgment or oath duly authorized by the laws of the State of New York to take the same; that he is well acquainted with the handwriting of such public officer or has compared the signature on the certificate of proof or acknowledgment or oath with the autograph signature filed in his office by such public officer, and he believes that the signature on the original instrument is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and my official seal this

.....day of

DEC 16 2006

Gloria D'Amico
County Clerk, Queens County

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____
de la compañía _____,
sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de _____,
que la dirección de dicha compañía es _____,
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en _____

El _____

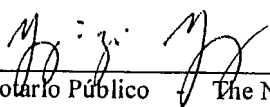
NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Valeta Gregg _____
is authentic, that the signatory currently acts in the position of Assistant general Counsel, Vice President, Patents _____
of the company
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
a company currently existing and organized under the laws of New York, US _____
that the address is
777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10590,
United States of America
and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Tarrytown, New York, US _____

On 10 December 2008 _____


El Notario Público The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

YING-ZI YANG
Notary Public - State of New York
No. 01YA6136005
Qualified in Queens County
My Comm. Expires Oct. 31, 2009

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document

2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature
.....

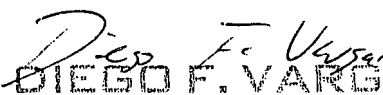
86

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 03.03/09b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciliada en 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10590, Estados Unidos de América, **por el presente ratifica la solicitud de patente #08138158 presentada por el Dr. Emilio Ferrero el 30 de diciembre de 2008** y adicionalmente otorga derechos de representación y poder a los Doctores Emilio Ferrero, tpa. 31929; Luz Clemencia de Páez tpa. 23555 y Daniel Páez, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 10 de diciembre de 2008 en Tarrytown, Nueva York, Estados Unidos de América por Valeta Gregg.

Firma _____ Firma Ilegible


DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS -- INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

El suscrito Notario certifica: Que la firma que antecede de Valeta Gregg es auténtica, que el signatario desempeña actualmente en cargo de Asesor Legal Asistente, Vicepresidente, Patentes, de la compañía REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Nueva York, Estados Unidos de América, que la dirección de dicha compañía es 777 Old Mill River Road, Tarrytown, New York 10590, Estados Unidos de América y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

El Notario Público tiene conocimiento y da fe de los hechos anteriores después de haber examinado los documentos correspondientes.

87

El Notario Público

YING-ZI YANG
Notario Público - Estado de Nueva York
No. 01YA6136005
Calificado en el Condado de Queens
Mí Comisión Vence Oct. 31 de 2009

Forma 1

) Declaración Juramentada

A solid black circular stamp, likely a library or archival mark, located at the bottom left of the page.

Ying-Zi Yang

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.

DIC 16 DE 2008

ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

MINISTERIO DE JUSTICIA

Apostilla

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. País: **Estados Unidos de América**
- Este documento público
2. ha sido firmado por **Gloria D'Amico**
3. actuando en calidad de **Secretario de Condado**
4. lleva el sello/estampilla del condado de **Queens**

Certificado:

5. en Nueva York, Nueva York
6. el 18 de diciembre de 2008
7. por el Suplente Especial del Secretario de Estado, Estado de Nueva York
8. **No. NYC-10643439A**
9. Sello/estampilla:
10. Firma:



Firma ilegible

James Bizzarri

Suplente Especial del Secretario de Estado

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-145210\WBCL002H\COLO 16813-841-001-9

NO SE ABANDONA
RESPONSABILIDAD
DEL TERCERO

882685

Diego Vargas Z.
Jefe de Legalizaciones
Asesor Jurídico
Asesor de Relaciones Exteriores

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 MAR -3 A 11:10

Jefe de Legalizaciones
BOGOTÁ D.C.

Diego F. Vargas Z.
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

89

CAVELIER

ABOGADOS

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

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

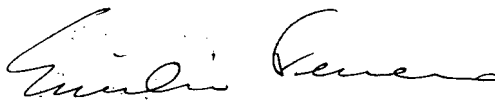
E. S. D.

Poderdante : REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

Poder conferido el : 10/12/2008

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL.
Bogotá, D.C. **21 OCT. 2009**
Ante M^{te} MARIA FERNANDA CASAS COLL,
NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTA D.C.
Comparció (eron) Emilio Ferrero
Williamsen
Luz Clemencia Suarez de
paez
Cuios (es) exhibió (eron) la(s) C.C.
CC + 438019 TP 31929
CC + 35456344 TP 23555
Y declaró (aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es (son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia

Emilio Ferrero
Luz Clemencia Suarez de



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0079030

Bogotá D.C., Agosto 01 de 2012 - 11:29:36

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157715703	01/08/2012	14.090.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-132768- -00000-0000

Fecha: 2012-08-08 11:29:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

0020 16813-841-010-0,

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 1 de 2012 - 11:29:50

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0080998

Bogotá D.C., Agosto 08 de 2012 - 11:23:54

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	79002	01/08/2012		100.000.00
RECIBO DE CA	999999999	79031	01/08/2012		590.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
23 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	690.000.00
			\$690.000.00

SON: **SEISCIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-132768- -00000-0000

Fecha: 2012-08-08 11:29:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

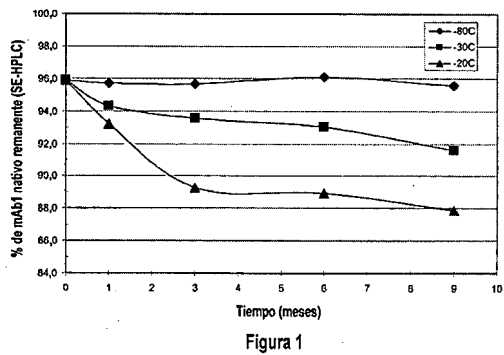
Agosto 8 de 2012 - 11:23:54

93
92

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 61/293,227 2010/01/08 US 12/986,223 2011/01/07 US		(51) Int Cl: A61K 009/008 (71) Solicitante(s) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (72) Inventor(es) DANIEL B. DIX Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2012/08/08 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 2011/01/07 No. de solicitud PCT/US2011/020457		(87) Publicación internacional Fecha: 2011/07/14 N° publicación: WO 2011/085158 A3	
(54) Titulo: FORMULACIONES ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE INTERLEUQUINA-6 (IL-6R)			

Resumen:

La presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo humano que se une de modo específico al receptor de interleuquina-6 humana (hIL-6R). Las formulaciones pueden contener, además de un anticuerpo anti-hIL-6R, al menos un aminoácidos, al menos un azúcar y/o al menos un tensioactivo no iónico. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención muestran un grado sustancial de estabilidad del anticuerpo después de una conservación durante varios meses.





No. 12-132768- -00000-0000

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTI

Fecha: 2012-08-08 11:29:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Descripción de la invención
☐ Dibujos de ser estos pertinentes
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒ Dibujos de ser estos pertinentes
☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño.
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐