REYES& REYES
A B 0 G A D 0 S

Seflor

SUPERINTEND ENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-050041 - -00005-0000

Fecha: 201 o-03-04 16:50: 11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
- 11-a.11 PATENTEIYII Eve:’378 FASENACIONALI Act. 329 CTOINFORMACION F-clios: 64 SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y (,%jmr-mwU
E.

REF:

S.

Expediente 06050.041

TiTULO SOLICITAIDO: PREPARACION FARMACtUTICA QUE COMPRENDE
UN ANTICUERPO CONTRA EL RECEPTOR EGF.

I

PUBLICACION: Gaceta 569 de 31/1012006, NO de publicaci6n 620.

PRIORIDAD: DE 103 65 251.0 de 26/11/2003.

SOLICITANTE: MERCK PATENT GMBH.

APODERADO: EMILIO FERRERO.

TRAmITE: REMISION DE INFORMACION

JOSt LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional nomero 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A., LAFRANCOL S.A., en ejercicio de lo dispuesto por el articulo 42 de la Decisi6n 486 de 2000, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

PETICi6N

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 06 050.041, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los articulos 14, 16 y 18 de la Decisi6n 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en los fundamentos de hecho y de derecho que me permito exponer a continuaci6n.

f

- Z [15

16

11. LEGiTIMO INTIERtS

Asiste a LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A., LAFRANCOL S.A., legitimo inter6s para remitir esta Informaci6n, pues la eventual concesi6n de la solicitud restringiria injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados y procesos que a nuestro juicio carecen de nivel inventivo, en detrimento de sus legitimos intereses comerciales. De igual manera mis clientes est6n interesados, por su misma condici6n de industrias farmac6uticas, en evitar la concesi6n de privilegios de patente que incumplan los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en las normas vigentes, y que supongan un riesgo para la libre competencia.

111. COMPLEMENTO DIE INFORMACION

La solicitud colombiana en tr6mite 06 050.041 que se refiere a una preparaci6n acuosa que comprende un anticuerpo anti-EGFR, un buffer, un amino6cido y un tensoactivo, no re6ne los requisitos necesarios para otorgcirsele el privilegio de patente de invenci6n, como se demuestra a trav6s de los siguientes argumentos:

En primer lugar, es necesario resaltar que el capitulo reivindiGatorio de la solicitud colombiana en curso, especificamente su reivindicaci6n 16, se encuentra dirigido al uso de los anticuerpos anti-EGFR para el tratamiento de tumores y/o met6stasis turnorales, lo cual es inaceptable a la luz de la Decisi6n 486.

En efecto, a la luz de la normativa subregional resulta inaceptable pretender atribuirse exclusiva sobre un "Uso", categoria no incluida en el concepto de "Productos o Procedimientos" que establece el articulo 14 de la Decisi6n 486 de 2000. Lo anterior, adem6s, en consonancia con la reiterada interpretaci6n de la SIC sobre este punto.

Sin perjuicio de lo anterior me permito hacer notar que a6n si los usos o m6todos terap6uticos fueran permitidos en nuestro medio, 6-stos deberian cumplir necesariamente con los requisitos materiales de patentabilidad, novedad, nivel Inventivo y Aplicaci6n Industrial, cabe desde ahora anotar que el 61timo resulta de imposible cumplimiento, en tanto la reproducci6n industrial del uso separado,

Ily

3

combinado o secuencial de medicamentos para tratar ciertas patologias es del

resorte de la profesi6n m6dica y no de las actividades industriales.

En otro aspecto, y esta vez refiri6ndonos a la novedad y nivel inventivo de [a

solicitud colornbiana en tr6mite, existen diversos documentos que revelan con

anterioridad los mismos tipos de anticuerpos anti-EGFR as! corno formulaciones

farmac6uticas que los contienen y que son Otiles en el tratarniento de los mismos

trastornos turnorales relacionados en dicha solicitud. En cuanto a este 61timo

aspecto, la utilizaci6n de estos anticuerpos en el tratamiento de trastornos

turnorales ya se conocia con anterioridad, tal y como no lo expone la siguiente

publicaci6n de car;5cter cientifico:

The EGFR As A Target For Anticancer Therapy--Focus On Cetuximabl.

The anti-epidermal-growth-factor-receptor (EGFR) monoclonal antibody cetuximab specifically binds to the EGFR with high affinity, blocking growth-factor binding, receptor activation and subsequent signal-transduction events leading to cell proliferation. Preclinical studies, both in vitro and in vivo, have shown that cetuximab enhances the antiturnour effects of chemotherapy as well as radiotherapy by inhibiting cell proliferation, angiogenesis and metastasis and by promoting apoptosis. As of June 2000, 526 patients with advanced solid tumours were treated with cetuximab in phase //// clinical trials. Analysis of the results of three phase / trials showed that cetuximab has non-linear pharmacokinetics, with saturation of drug-elimination pathways occurring at doses between 200 and 400 mg1m(2). Adverse-event data for 239 patients across most of the completed or ongoing phase /-I// trials indicated that the antibody was generally well tolerated. Cetuximab has been evaluated both alone and in combination with radiotherapy and various cytotoxic chemotherapeutic agents in a series of phase //// studies that primarily treated patients with either head and neck or colorectal cancer. Although not a primary objective of these studies, clinical responses to cetuximab were observed in many patients who had previously failed chemotherapy andlor radiotherapy or were otherwise unlikely to achieve a therapeutic outcome. Based on these promising results, additional phase // and phase /// trials are currently underway in head and neck and colorectal
cancer.

,V s)- -2-2 --)?? 4, T_

En cuanto a formulaciones farmac6uticas la patente europea EP 0852951

publicada el 15 de Julio de 1998 enseha la formulaci6n de diversos anticuerpos

junto a amino6cidos, tensoactivos, isotonizantes y sisternas buffer para obtener

formulaciones de dichos anticuerpos que sean estables y en general Otiles en el

tratarniento de trastornos tumorales, lo que indica que dichos excipientes son

comOnmente asociados a estos cornpuestos de carcicter proteico.

IT,:,- M6s especificamente, la patente arnericana US 2004/0170632 (equivalente a [a
publicaci6n internacional W0/2003/007988 publicada el 30 de enero de 2003 y C"’ 141-;?›,.d) -

1 Baselga J. Eur J Cancer. 2001 Sep;37 Suppi 4:S16-22.

1H

WE
ULM-MR

1h,

titulada "LIQUID FORMULATION COMPRISSING CETUXIMAB AND FATTY ACID

ESTER OF POLYOXYETHYLENE SORBITAN") expone Io siguiente:

The invention relates to a stable liquid pharmaceutical
formulation comprising Cetuximabg, a chimeric mono-
clonal antibody against the receptor of endothelial growth
factor (EGF receptor). The formulation has increased stor-
age stability and can be used parenterally for the treatment
of turnours.

[0013] Surprisingly, a formulation which meets these requirements has been found in the form of a solution which, besides Cetuximab@, comprises a phosphate buffer in the
range from about pH 6 to about pH 8 and a polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester. The present invention therefore relates to a stable liquid pharmaceutical composition which comprise-, a phosphate buffer in the range from pH 6 to pH 8 and a polyoxyethylone sorbitan fatty acid ester. The pH is preferably in the range from 6.5 to 7.5, a pH of about 7.2 being particularly preferred,

[0014] Phosphate buffers which can be employed are solutions of the mono- and/or disodiurn and -potassium salts of phosphoric acid, such as disodiurn hydrogenphosphate or potassium dihydrogenphosphate, and mixtures of the sodium and potassium salts, such as, for example, mixtures of disodium. hydrogenphosphate and potassium dihydrogen-phosphate. The phosphate buffer may be present in the formulation according to the invention in a concentration
range from 2 mM to 100 mM. Preference is given to a concentration range from 5 mM to 20 mM, particularly preferably about 10 mM.

[0015] CetuximabO may be present in the formulation according to the invention in a concentration of from 0.1

mg/ml to 25 mg/ml. Preferably from. 2 mg/ml to 10 mg/ml, particularly preferably about 5 mg/ml, are present.

5

[0016] Polyethylene sorbitan fatty acid esters are also known under the trade name Tween. The formulation

according to the invention may comprise, in particular, polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate, polyoxyethyl-ene (20) sorbitan monopalmitate and polyoxyethylene (20) sorbitan monostearate. Preference is given to polyoxyethyl-

ene (20) sorbitan monolaurate and polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate, of which particular preference is given

to polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate. The polyeth-ylene sorbitan fatty acid esters may be present in the formulation in a concentration of from 0.001% to 1.0%.

Preferably from 0.005% to 0.1%, particularly preferably about 0.01%, are present.

[0017) The formulation according to the invention advan-tageously additionally comprises an isotonic agent, prefer-ably a physiologically tolerated salt, such as, for example, sodium chloride or potassium chloride, or a physiologically tolerated polyol, such as, for example, glucose or glycerol, in a concentration necessary for establishing isotonicity. ’ne invention therefore relates to a liquid formulation compris-

ing Cetuximab@, a phosphate buffer in the range from about pH 6 to about pH 8, a polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester and an isotonic agent in a concentration necessary for establishing isotonicity. The formulation preferably com-

prises sodium chloride as isotonic agent.

[0018] According to a particularly advantageous embodi-

ment of the invention, the liquid formulation comprises about 5 mg/ml of CetuximabO, about 10 mM of phosphate

buffer having a pH of about 7.2, about 145 mM of sodium

chloride and about 0.01% of polyoxyethylenc (20),sorbitan monooleate.

[0064] The results clearly show that the formulation according to the invention has significantly increased sta-bility compared with the comparative solution.

1. Liquid pharmaceutical formulation comprising Cetux-imab@, a phosphate buffer pH 6 to pH 8 and a polyoxyeth-ylene sorbitan fatty acid ester.
2. Liquid pharmaceutical formulation according to claim 1, characterised in that this has a pH of from pH 6.5 to pH
7.5.

3. Liquid pharmaceutical formulation according to claim 2, characterised in that this has a pH of about pH 7.2.
4. Liquid pharmaceutical formulation according to one or more of claims 1 to 3, characterised in that the phosphate buffer is present in a concentration of from 2 mM to 100
mm.

5. Liquid pharmaceutical formulation according to claim 4, characterised in that the phosphate buffer is present in a concentration of from 5 mM to 20 mM, preferably 10 mM.
6. Liquid pharmaceutical formulation according to one or more of claims 1 to 5, characterised in that the polyoxyeth-ylene sorbitan fatty acid ester present is polyoxyethylene

(20) sorbitan monooleate or polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate.

7. Liquid pharmaceutical formulation according to one or more of claims 1 to 6, characterised in that the polyoxyeth-ylene sorbitan fatty acid ester is present in a concentration of from 0.005% to 0.1%, in particular in a concentration of about 0.01%.

S. Liquid pharmaceutical formulation according to one or more of claims 1 to 7, characterised in that an isotonic agent is furthermore present in a concentration necessary for establishing isotonicity.
9. Liquid pharmaceutical formulation according to claim 8, characterised in that sodium chloride is present as isotonic agent.
10. Liquid pharmaceutical formulation according to one or more of claims I to 9, characterised in that this comprises about 5 mg/mI of CetuximabO, about 10 mM of phosphate buffer having a pH of about 7.2, about 145 mM of sodium chloride and about 0,01% of polvoxyethylene (20) sorbitan mono,ole.ate.

Z
- t

Como se puede apreciar claramente, en esta anterioridad se revela absolutamente todo lo relacionado con los excipientes que se utilizan en la formulaci6n reivindicada por la solicitud colombiana en tr6mite. Especificamente se hace menci6n de los mismos tipos de tensoactivos (monooleato de poliexietilen (20)- sorbitano y monolaurato de polioxietilen (20)-sorbitan), los mismos tipos de agentes isotonizantes (cloruro de sodio), los mismos tipos de buffer (buffer de fosfatos) y hasta se hace menci6n de los mismos rangos de pH, asi como los mismos porcentajes de dichos excipientes dentro de la formulaci6n.

’.) /,I

En este mismo sentido la patente americana US 2005/0220786 (Equivalente a la

ci‘??’ -2

q? 051C

patente alemana DE 10163459 publicada el 03 de julio de 2003 y titulada "LYOPHILISED PREPARATION COMPRISING ANTIBODIES AGAINTS THE EFG RECEPTOR") revela:

The invention relates to a lyophihsed pharmaceutical prepa-ration comprising an antibody against the endothelial growth factor receptor (EGF receptor). The preparation has increased storage stability, even at elevated temperatures,, and,, after reconstitution, can be used parenterally for the treatment of tumours.

[0028] The preparation according to the invention can be prepared by preparing an aqueous preparation comprising Cetuximabg or EMD 72000 as active ingredient and a sugar or amino sugar, an amino acid and a surfactant as additives and, if desired, further pharmaceutical auxiliaries, and sub-sequently lyophihsing the solution.

7. Lyophihsed pharmaceutical preparation according to claim 1. characterised in that the amino acid is a basic, acidic or neutral amino acid, preferably arginine, lysine or orni-thine.

Como se puede apreciar, nuevamente se mencionan los mismos excipientes que acompahan en la formulaci6n a los mismos anticuerpos de la solicitud colombiana

7

4

en cuesti6n, y adem6s, se advierte la presencia de arnino6cidos en este tipo de formulaciones que contienen anticuerpos, lo cual, y junto a la informaci6n anteriormente expuesta, resultan en una clara gula para cualquier persona medianamente versada en la materia que desee formular anticuerpos del tipo Cetuximab y/o EMD 72000.

En conclusi6n [a solicitud colombiana en trAmite incumple con los requisitos fundamentales para otorgcirsele el privilegio de patente de invenci6n, primero que todo porque pretende atribuirse exclusiva sobre un "Uso", categoria no incluida en el concepto de "Productos o Procedimientos" que establece el articulo 14 de la Decisi6n 486 de 2000, y en segundo lugar porque carece de total novedad y nivel inventivo, puesto que los anticuerpos que reivindica y los componentes, rangos de pH y proporciones de las formulaciones farmac6uticas que los contienen ya se describlan con anterioridad en el estado de la t6cnica para ser utilizadas en el tratarniento de los mismos trastornos turnorales.

Asi las cosas, y con fundamento, en los argumentos expuestos a lo largo del presente escrito, respetuosamente reitero la solicitud para que su despacho se abstenga de conceder el privilegio de patente solicitado, y ordene en consecuencia el archivo del expediente respectivo.

IV. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de las que puedan presentarse al vencimiento de la pr6rroga solicitada, y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

> Asbtract de la publicaci6n The EGFR As A Target For Anticancer Therapy
Focus On Cetuximab.

> Patente europea EP 0852951 publicada el 15 de Julio de 1998.

> Portada de la patente americana US 2004/0170632 y copia de su equivalente,
la publicaci6n internacional WO/2003/007988 publicada el 30 de enero de 2003 y titulada "LIQUID FORMULATION COMPRISSING CETUXIMAB AND FATTY ACID ESTER OF POLYOXYETHYLENE SORBITAN".

1)j

> Portada de la patente americana US 2005/0220786 y copia de su Equivalente, la patente alemana DE 10163459 publicada el 03 de julio de 2003 y titulada "LYOPHILISED PREPARATION COMPRISING ANTIBODIES AGAINTS THE EFG RECEPTOR".

V. ANEXOS

Para efectos del tr6mite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

1. Certificado de existencia y representaci6n legal de LAFRANCOL S.A.
2. Poder para actuar.
3. El mencionado en el ac6pite de pruebas.

VI. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirA notificaciones en la secretaria de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad. Lafrancol S.A., las recibir;§ en sus oficinas localizadas en la Carrera 1 N’ 46-84 de Cali.

Sehor Superintendente,

JOSt LUIS--R1VFES VILLAMIZAR
C.C. 79’152.473 de Usaqu6n
T.P.A. 44.655 del C.S.J.

The EGFR as a target for anticancer therapy--focus... [Eur J Cancer. 2...

RubMed

U.S. National Library of Niedicine
National tristitutes of Health

Display Seftings: Abstract

/ W
file:///C:/Doctunents%20and%2OSetflngs/Julian/Mis%20doctimentos/...

Eur J Cancer. 2001 Sep;37 Suppi 4:S16-22.

The EGFR as a target for anticancer therapy--focus on cetuximab.
Baselga J.

Medical Oncology Service, Hospital General Universitari Vail d’Flevron, Paseo Vail d’Flebron 119-129, 08035, Barcelona, Spain. baselga@hg.vhebron.es

The anti-epidermal-growth-factor-receptor (EGFR) monoclonal antibody cetuxmab specifically binds to the EGFR with high affinity, blocking growth-factor binding, receptor activation and subsequent signal-transduction events leading to cell proliferation. Preclinical studies, both in vitro and in vivo, have shown that cetuximab enhances the antiturnour effects of chemotherapy as well as radiotherapy by inhibiting cell proliferation, angiogenesis and metastasis and by promoting apoptosis. As of June 2000, 526 patients with advanced solid turnours. were treated with cetuximab in phase 1/11 clinical trials. Analysis of the results of three phase I trials showed that cetuximab has non-linear pharmacokinetics, with saturation of drug-elimination pathways occurring at doses between 200 and 400 mg/m(2). Adverse-event data for 239 patients across most of the completed or ongoing phase 1-111 trials indicated that the antibody was generally well tolerated. Cetuximab has been evaluated both alone and in combination with radiotherapy and various cytotoxic chemotherapeutic agents in a series of phase 1/11 studies that primarily treated patients with either head and neck or colorectal cancer. Although not a primary objective of these studies, clinical responses to cetuximab were observed in many patients who had previously failed chemotherapy and/or radiotherapy or were otherwise unlikely to achieve a therapeutic outcome. Based on these promising results, additional phase 11 arid phase I I I trials are currently underway in head and neck and
colorectal cancer.

PMID: 11597400 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Publication Types, MeSH Terms, Substances

LinkOut - more resources

I de 1 102/03/2010 11:13 a.m.

4

Q
0.
LU

(19)

121

Europffisches fterriand

European Patent Office

Office europ6en des brevets EP 0 852 951 Al

(12) EUROPAIS HE PATENTANIMhLIJUNU

(43) Ver6fferTtlichungstag: (51) Int. C1.6: A61 K 39/395, A61 K 47/18, 15.07.19M PMentbiatt 19W29 A61 K 47/26

(21) Anmeldenummer: 96118489.2

(22) Anmeldetag: 19.11.1996

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE

(71) Anmelder:
BOEHRINGER MANNHEIM GMBH
68298 Mannheim (DE)

(72) Erfinder:
Kallmeyer, Georg Dr.
68259 Manhelm (DE)
Winter, Gerhard Dr.
69221 Dossenhelm (DE)
Masson, Christian Dr.
67742 Lauterecken (DE)
Woog, Heinrich Dr.
69514 Laudenbach (DE)

(54) Stabile Iyophillsierte pharmazeutische Zubereltungen von mono- oder poly1donalen AngkOrpern

(57) Die Erfindung betrifft lyophilisierte pharmazeu-
tische Zubereitungen von mono- oder polyldonalen
Antikdrpern, die einen Zucker oder Aminozucker, eine
Amincisaure und ein Tensid als Stablisierungsmittel
enthatten. AuBerdem betrifft die Erfindung ein Verfahron zur Herstellung dieser stabilen Lyophilisate sovvie die Verwendung eines Zuckers odor Aminozuckers, einer AmincisAure und eines Tensids als Stabilisaitoren von antk6rperhaltigen therapeutischen oder diagnosti-schen Mittein.

Primed by Xercx (UK) Business Senticos
2 16.343.4

EP 0 852 951 Al

Beschrellbung

Die Erfindung betrifft Iyophilisierte pharmazeutische Zubereitungen von mono- oder poly1donalen Antilorpern, die
einen Zucker oder Aminozucker, eine Aminos&ure und ein Tensid als Stabillsierungsmittel enthaften. AuBerdem betrifft
5 die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung dieser stabilen Lyophilisate sowie die Verwendung eines Zuckers oder Ami-
nozuckers, einer Antinosdure und eines Tensids als Stabilisatoren von antikorperhalfigen therapeutischen oder diagno-
stischen Mitteln.

Die Herstellung von Immunglobulinen, speziell monoklonalen und poly1donalen AntikOrpern, fOr therapeutische und diagnostische Zwecke ist heute von groBer, standig wachsender Bedeutung.
10 Der Einsatz von Anfik6rpern als pharmakologisches Prinzip ist schon lange bekannt und umfaBt zahlreiche
Anweridungsmoglichkeften. So warden Antikorper z.B bei der Tetanus-Prophylaxe, bei der BekAmpfung von pathoge-nen Milvoorganisman oder der Neutralisation ihrer Toxine, aber auch bei Vergiftungen mit Schlangengitten erfolgreich eingesetzt.
Ist des am Krankheitsmechanismus beteiligte Antigen identifiziert, was bei zahlreichen infektiosen und einigen
15 onkologischen Indikationen for die Antik6rpertherajYie der Fall ist, macht man sich fOr die Therapie die SpezifMR der
Arttikdrper zunutze.
In Idinischen und praldinischen Versuchen warden gegenwartig Antilorper zur Senkung des Cholesterinspiegels,
zur Beeinflussung des AngiatensinfRenin-Systems und bei Autoimmunkrankheiten, wie z.B. Lupus, autoimmune Enze-phalitis, Multiple Siderose, Polyarthrits und autoirnmune Myasthenia gravis angewandt.
20 Von groBer therapeutischer Bedeutung ist auBerdern ihr Einsatz gegen Intoxikationen durch niedermolekulare
Substanzen, wie z.B. don Fab-Fragmenten der Anti-Digoxin-Antikdrper beim Einsatz von Intoxiliationen durch Digoxin oder den Herzglykosiden Digitoxin und Ouabain. Daraber hinaus warden Antikorper im diagnostischen Bereich zur Identifizierung, Reinigung und Gehaltsbesfimmung von Proteinen eingesetzt.
Einen groBen Fortschrift fOr die Bereitstellung von ArTtik6rpern bedeutete die Gentechnologie, die in der zweiten
25 Halfte der 70er- und in den 80er-Jahren die Produktion von monoldonalen Antik6rpern in Zelikulturen revolutionierte.
Um diesen vielseitigen Verwendungsm0glichkelten gerecht werden zu k6nnen, warden lagerstabile pharmazeut-
sche Zubereitungen mono- und poly1donaler Antikorper benotigt. Es gibt eine Reihe von Publikationen. die FlOssigfor-mulierungen oder Lyophilisate spezieller AntilOrper zurn Inhalt haben.
So sind z.B. FlOssigformulierungen von Antikorpern in EP 280 358, EP 170 983, WO 89/11298, EP 352 500 und J
3o 63 088 197 beschrieben.

GernAB EP 280 358 wurde der AntikOrperldsung zur Stabilisierung gegen bestimmte Hormone Dextran zugesetzt, wodurch eine StabilitAt Ober noun Monate erreicht werden konnte. Nach EP 170 983 wird zur Stabilisierung eines ther-molabilen monoldonalen Antikarpers beim Erhitzen hydrolysiertes Ovalburnin eingesetzt, wodurch der Antikorper nach Lagerung bei 450C noch fOr 7 Tage noch einsetzbar war. No weitere Stabillsatoren sind aus JP 63,088,197 for Flassig-
35 rezepturen Polyhydroxyalkohole (z.B. Glycerol, Inositol, Polyvinylalkohol) oder Zucker (z.B. Saccharose und Glukose)
bzw. Glycitole (z.B. Sorbitol, Mannitol) bekannt. In WO 89/11298 wird als weitere M6glichkeit zur FlOssigstabilisierung von monoldonalen AntikOrpern die Verwendung von Maltose in natriumchlorldhaltigern Phosphatpuffer aufgezeigt. EP 352 500 beschreibl: zur FlOssigstabilisierung von monoldonalen ArTfikdrpern Polyethylenglykol 4000 und 3-Propiolac-
ton.

40 Generell sind jedoch FlOssigformulierungen aus GrOnden der LagerstabilitAt keine optimale Ldsung, do die Pro-
teine odor deren Aggregate ausfallen k6nnen, die 1-6sungen verminderten Proteingehaft zeigen und trob werden. Dagegen minimiert beii einer Lyophilisatrezeptur die Entfernung des Wassers die 1311clung von Abbauprodulden
(z.B. durch Dearnidierung und Hydrolyse) sowie die Aggregatbildung. Der Restgehalt an Wasser (.bound water") kann, besonders in Gegenwart von Zuckern, zur Stabilft&t beftragen (Hsu ot al. Dev. Biol. Stand. 1991, 74, 255-267 und Pikel
4s et al., Dev. Biol. Stand. 1991, 74, 21-27).
Lyophilisatrezepturen mit speziellen Antik6rpern als Wirkstoffe sind ebenfalls aus der Uteratur bekannt, geben jedoch keine einheitliche Lehre zurn Problem der Stabilisierung. So wird in WO 93100807 die Stabilisierung von Bloma-terialien wie Humanproteinen, Wachstumshormonen, Interleuldnen, Interferonen, Enzymen und auch mono- und poly-klonalen ArTtik6rpern durch ein Zweikomponentensystern aus Kryoprotektiva (z.B. Polyethylenglykole) und einer
5o Verbindung, die WasserstoffbrOcken zu Proteinen bilden kann, beschrieben Der Nachteil dieser Zubereitungen besteht
darin, daB der Zusatz von hochmolekularen Verbindungen wie Polyethylenglykolen im Falle, daS kein Bioabbau erfolgt, zu einer Akkumulation im K6rper mit potentiell toxischen Nebenwirkungen fMrt. Weiterhin k0nnen Polymere in AbhAn-gigkeit von der MoIrnasse bekanntermaBen als Antigone wirken.
Eine Stabillsierung von Lyophilisaten eines einfrierlabilen, monoldonalen Antilorpers Ober 1 Jahr wird nach J
55 60146833 A durch Zusatz von Albumin (humanes oder Pferde- odor Rinderalbumin) arroicht. Ebenfalls Humanserum-
albumin in Kombination mit einern Kohlenhydrat (z.B. Dextrose, Saccharose oder Maltose) wird zur Stabilisierung eines monoldonalen Antikorpers zur Behandlung von Pseudomonas asruginosa-Infeldionen in EP 303 088 beschrieben. Humanserumalbumin (in Kombination mit Zuckern und Arninonsauren) ist auch des Stabilisierungsprinzip von

’?k

)23

EP 0 852 951 All

monoldonalen Antik6rpern in EP 413 188. In J 01075433 kommt sine Mischung aus Humanserumalbumin, Mannft und Polyethylenglykol zur Stabilisierung sines humanen, monoldonalen ArTfikOrpers als Lyophilisat zurn Einsatz. Ein wefts-res Beispiel for den Einsatz von Makromolek0len wie z.B. PolyethylenglykDlen und Schutzproteinen wie Humanserum-alburninen zur Stabilisierung von Gamma-Globulinen wahrend der Lyophilisation ist in WO 84100890 gezeigt.
5 Hagiwara et. al. beschreiben in WO 93/01835 die Stabilisierung eiines menschlichen, monoldonalen AntikOrpers
durch Lyophilisation mit Mannit und Glycin in siner natriumchlorid- und Phosphatpuffer-haltigen LOsung. Es worden sta-bile Zubereitungen bez0glich Einfrieren, Lyophilisation und RekonsftAon erhaften.
Draber et al. (J. Immun.Methods, 181 1995, 37-43) konnten eine halthare Rezeptur von monoldonalen IgM Anfikdr-
pern aus der Maus bei 40C durch Zusatz von Trehalose allein und in Kombination mft Polyethylenglykol 8.000 erzielen.
lo Allerdings sind die Antik6rper bei 50 OC nur 14 Tage stabil. Mft anderen Mono- odor Disacchariden We z.B. Saccharose,
Maltose, Lactose oder Galactose allein gelingl: sine Stabilisierung dieser AntikOrper nicht.
In WO 89/11297 vArd sin monoldonaler AntikOrper aus der Maus mit einem Kohlenhydrat, narnlich Maltose, und
einem Puffer im sauren Bereich (Acetatpuffer) in sin stabiles Lyophilisat Obert0hrt. Der Nachteil ist hier die BeschrAn-kung der Pufferung auf den sauren Bereich.
15 Polymers Gelatins als Einfrierschutz und Stabilisierungsmiftel in einern Lyophilisat wird in WO 92/15 331 verwen-
det. Die Stabilisierung erfolgt auch in Kombination mft einer Carbonsdure (z.B. Citronensdure) oder deren Salz sovvie mft einem primaren, sekundAren oder terfiaren Afthol oder siner Aminosdure in einem pH-Bersich von 6,8 bis 8,1.
In einer ganzen Reihe der vorstehend genannten Druckschriften werden als Stabilisatoren pharmazeutische Zusatz- oder Hilfsstoffe vorgeschlagen, die aus medizinischer Sicht nicht unbederildich sind. So stellen Polymers (vAe
2o PEG oder Gelatins) und Proteins (wie Serumalbumine) auf Grund ihrer Herkunft und ihrer physikalisch-chemischen
Eigenschaften sin govAsses Risiko der und k6nnen allergische Reaklionen bis hin zurn anaphylakfischen Schock aus-10sen. Proteins menschlichen oder tierischen Ursprungs sowie aus Zellkulturen gewonnene Proteins tragen sin Rest-risiko viraler Verunreinigungen. Aber such andere, analyfisch schwer nachweiisbare protainarfige Verunreingungen k6nnen wegen ihrer Eigenschaften immunologische Reaktionen beim Menschen hervorrufen.
25 Der Zusatz polymerer Verbindungen, vAe z.B. von Polyethylenglykolen (PEG) oder Gelatins kann im Fall, daB kein
Bioabbau erfolgt, zu einer Akkumulation im KOrper mft potentiell to)dschen NebenvArkungen fOhren. In Abhdngigkeit von der Molmasse k0nnen Polymers such antigens Eigenschaften aufweisen. Auch ist die Reinheit von Polymeren out-grund der zur Herstellung verwendeten Katalysatoren oder des Vorhandenseins von Monomeren und anderen Poly-merbruchstOcken schwierig zu gew&hrleisten. Der Einsatz von Polymeren bei pharmazeutischen Darreichungsformen,
so insbesondere bei subkutan applizierbaren Arzneiformen, ist zu vermeiden, wenn sine Stabilisisrung aul’ andere Art und
Weise maglich ist.
Dagegen gewAhrleistet die Verwendung von Zuckern allein ohne weitere Zusatzstoffe nicht in alien FAllen die ent-sprechende SchutzvArkung beim Lyophilisieren der Arytikarper.
Der Erfindung lag deshalb die Aufgabe zugrunde, eine stabile pharmazeutische Zubereftung mono- oder polyldo-
35 naler Antikorper bereitzustellen, insbesondere such von sinfrieremptindlichen Antik6rpern. Die Zubereitung soil keine
toxikologisch bederildichen polymeren oder protainarligen Hilfsstoffe enthalten, physiologisch vertrAglich, einfach zusammengesetzl: und exald dosierbar sein, sovAe stabil sowohl gegen0ber Einfrier- und AuftauvorgAngen als such bei langerer Lagerung als Lyophilisat und bei hdheren Temperaturen.
Die Aufgabe der Erfindung vvird durch eine Iyophilisierte pharmazeAsche Zubereitung von mono- oder polyldona-
40 len Antik6rpern gelftt die als; Zusatzstoffe einen Zucker oder einen Aminozucker, eine Aminosdure und sin Tensid ent-
halten. Oberraschenderweise bevvirld these Kombination an Zusatzstoffen einen Einfrierschutz und ermoglicht so die Lyophilisation bei Temperaturen bis zu -450C, ohne die Stabilitat der Antikorper negativ zu beeintrachtigen. Daheben sind die Lyophilisate mft der erfindungsgemaBen Kombination an Zusatzstoffen such bei h6heren Temperaturen lang-zeltstabil und lagerstabil. Sle zeigen insbesondere im Vergleich zu herkdmmlichen Rezepturen nach RekonstMon mit
45 Wasser keine Parldkelbildungen.
Die erfindurigsgem§Ben Zubereitungen besitzen auBerdem den Vorteil, daB sie im wesenflichen frei von protein-
artigen oder polymeren Hilfsstoffen sind, deren Verwendung aus medizinischer Sicht nicht unproblematisch sain kann. Aufgrund der Tatsache, daB nunmehr durch Aull6sen von Lyophilisaten erhaltene, flassige antkOrperhattige therapeu-tische oder diagnostische Mittel mh einem pH-Wert von etwa 5 - 8, vorzugsweise mit einem pH-Wert 6,0 - 7,4 (PH-Wert
5o des Blutes 7,2 - 7,4), hergestellt warden kdnnen, besitzen sie ferner den Vorteil, gut vertrAglich und weitgehend
schmerzfrei applizierbar zu sein. Dies ist vor allem bei subkutaner Gabe wesenflich, da hier leichter UrivertrAglichkeiten entstehen als bei intraven6ser Gabe.

Die erfindungsgem&Ben Zubersitungen lessen sich generell in klinisch relevanten Korizentrationsbereichen des Antikorpers, beispielsweise von bis zu 20 mg/ml, bevorzugl: bis zu 10 mgtml, herstellen. Bevorzugte Konzentrationsbe-
55 reiche liegen bei Korizentrationen ab 0,01 mg/ml, insbesondere ab 0,05 bzw. 0,1 mg/ml. Insbesonders werden bei-
spielsweise Konzentrationsbereiche von 0,05 - 10 mg/ml oder 0, 1 - 5 mg/ml, beispielsweise etwa 5, 8 oder 10 mglml verwendet. Die Injektionsvolumina der verwendeten Losungen liegen bei weniger als 2 ml, vorzugsweise bei etwa 1 mi
im Falls von subcutanen odor intraven6sen Injeldionen. Kleine Injektionsvolumen sind bei subkutaner Applikation

EP 0 852 951 Al

besonders. vorteilhaft, da sie nur geringe mechardsche Reize im Unterhautgewebe hervarrufen. Grundsatzlich sind die Losungen such als Zusatze zu Infusionsidsungen oder als; Infusionslosungen direkt geeignet. For den Fall, daB sie als ZusAtze zu InfUsionsl6sungen verwendet warden, liegt die Konzentration der AntilOrper bei h6heren Werten, beispiels-weise bei bis zu 10 mg/ml. Diese konzentrierten Ldsungen der Arytkdrper warden dann Oblichen Infusionsidsungen
5 zugesetzt, so daB die Konzentration des AnfikOrpers in der zu applizierenden Infusionslosung im therapeutisch relevan-
ten Bereich liegit. Dieser Bereich betragt normalerweise 0,001 - 0,5 mg1ml-
Die pharmazeutischen Einzeldarreichungsformen konnen entweder als gebrauchsferfige Infusions- oder lnjekfi-onsl6sungen oder such als Lyophilisate vorliegen. Falls Lyophillisate eingesetzt warden, so enthalten die Einzeldosis-behalter, beispielsweise Glasampullen mit einem Volumen von 10 mi, den Antikorper in Mengen von 0,1 - 500 mg,
lo vorzugsweise 10 - 100 mg in Abhdngigkeft von der jeweiligen therapeutisch relevanten Dosis des Antik6rpers. Das
Lyophilisat enthAlt gegebenenfalls weitere pharmazeutisch Obliche Hillfsstoffe. Das Lyophilisat vvird mit einer entspre-chenden Menge an Rekonstitutionsl6sung aufgelW und kann dann entweder als Injeldionsl6sung direkt oder als Zusatz zu einer InfusionslOsung eingesetzt werden. Im Fail der Verwendung als Zusatz zu InfusionslOsungen wird des Lyophilisat in der Regal mit etwa 10 mi einer Relonstitutionslosung aufgelost und zu einer physiologischen Kochsalz-
15 ldsung (0,9 % NaCO von 250 mi zugegeben. Die so resultierends InfusionsIdsung vvird dann Oblicherweise innerhalb
von stwa 30 Minuten dem Patienten verabreicht.

Die erfindungsgem&B eingesetzlen Zucker k6nnen Mono-, Di- oder Trisaccharide sein. Als Monosaccharide kom-
men Glucose, Mannose, Galactose, Fructose und Sorbose in Frage, als Disaccharide Saccharose, Lactose, Maltose, Trehalose und als Trisaccharid kommt vorzugsweise Raffinose in Frage. Besonders bevorzugt warden erfindungsge-
2o mAB Saccharose, Lactose, Maltose, Raffinose oder Trehalose eingesetzt. Anstatt von Maltose k6nnen such die stereoi-
someren Disaccharide Cellobiose, Gentiobiose oder Isomaltose singesetzt warden.
Als Aminozucker werden generell solche Monosaccharide bezeichnet und eingesetzt, die anstelle einer Hydroxy-gruppe eine Amino- oder sine acylierte Aminogruppe besitzen ErfindungsgemAB besonders bevorzugt sind hierfOr Glu-cosamin, N-Methylglucosamin, Galactosamin und Neurarninsdure. Der Zuckergehalt oder Aminozuckergehalt betrdgt
2s beispielsweise bis zu 2000 mg. vorzugsweise bis zu 1000 mg, insloesondere bis zu 800 bzw. bis zu 500 mg pro Einzel-
darreichungsfbrm. Ns untere Grenze for den Zuckergehalt kommen beispielsweise Mengen ab 10, 50 bzw 100 mg in Frage. Bevorzugte Bereiche sind 200 - 1000 mg, insbesonders 400 - 800 mg. Die hier genannten Mengenangaben pro Einzeldarreichungsform beziehen sich Einzaidarreichungsforman, die als Lyophilisate in den Handel kommen. Derar-tige Lyophilisate sind vorzugsweise in Injeldonsfiaschen mit einern Volume von 10 mi abgefOilt. Nach Aul’116sung der
3o Lyophilisate mit siner Rekonstibitionslowng von 10 mi warden flOssige Darreichungsfbrmen erhalten, die direld verab-
reicht warden kannen. Die Zuckerl4x)nzentrabon in diesen Injaktionsidisungen betrAgI: bis zu 200 mg/ml, vorzugsweise bis zu 100 mglml, basierend auf den eingangs genannten Mengenangaben der verwendeten Zucker.
Als erfindungsgemAB verwendets Aminosifturen Immmen basische Aminosauren in Frage, vAe beispielsweise Argi-
nin, Lysin, Histidin, Ornithin u.a., die vorzugsweise such als Aminosaurephosphate eingesetzt werden k6nnen. Dane-
36 ben kdnnen such saure Aminosauren We z.B. Glutaminsaure und Asparaginsdure oder neutrale AminosAuren wie z.B.
lsoleucin, Leucin und Alanin bzw. aromatische AmlnosAuren We z.B. Phenylalanin, Tyrosin oder Tryptophan Verwen-dung finden. Der AminosAuregehaft in den orfiridungsgemABen wABrigen Zubereitungen betrAgt bis zu 100 mg/ml, bevorzugt bis zu 50 mg/mI oder bis zu 30 mg/ml. Als untere Grenze kommen beispiels6veise Konzentrationen ab 1, 5 oder 10 mg/ml in Frage. Bevorzugte Konzentrationen liegen beispielsweise im Bereich von 3 - 30 mg/ml bzw. 10 - 25
40 mg1ml. FOr den Fall, daS die entsprechenden Darreichungslormen als Lyophilisate in den Handel kommen, werden
these Lyophilisate vorzugsweise in Injekbonsfiaschen (Volumen von beispielsweise 10 nil) zur VerfOgung gestellt. Der-artige Einzeldarreichungsformen enthalten die Aminosguren in einer Menge von Vis zu 1000 mg, bevorzugt bis zu 500 mg oder bis zu 300 mg.
Als Tenside kornmen alle in pharmazeutischen Zubereitungen Oblicherweise eingesetzten Tenside in Frage, var-
45 zugsweise Polysorbate und Polyoxyethylon-polyoxypropylen-Polymere. Es sind niedrige Tensidmengen von 0,05 bis
0,5 mg/ml, vorzugsweise 0,1 mg/ml, ausreichend zur Stabilisierung der AntikOrper. In den oben erwikhnten Einzeldar-reichungsformen betrdgt die Menge der Tenside 0,5 - 5 mg im Falls sines Lyophilisates, das in einer Injektionsfiasche von 10 mi abget0lit ist.
Die mittels der genaninten Zusatzstoffe erfolgte Stabilisisrung von Antikdrpern bezieht sich prinzipiell auf alle
5o bekannten monoklonalen und poly1donalen Antikdrper und deren Fab-Fragmente. Des Molekulargevvicht der AntikOrper
betrAgI: 50 kDa - 200 kDa pro Monomereinheit, insbesondere liegt das Molekulargewicht bei etwa 80 - 150 kDa. lnsbe-sondere k6nnen erfindungsgemAB Antikorper gegen das Hepatitis-B-Virus, gegen AIDS-Viren, Cytomegalie-Viren, Meningoenzephalitis-Viren (FSME), F16teln-Viren, Masern-Viren, Tollwuterreger, Pseudomonas aeruginosa-Balderien, Varizelia-Zoster-Viren, Tetanuserreger oder Diephterieerreger stabilisiert warden. Die Antikdrperkonzentraton kann
55 vorzugsweise bis zu 8 mg/ml betragen. Vorzugsweise betrdgt sle beispielsweise 0,05 - 2 mg/ml. Die Menge an Antikor-
per in der Einzeldarreichungsform, beispielsweise in einem Lyophilisat in einer Injeldionsfiasche von 10 mi. betrAgI: bis zu 50 mg, vorzugsweise bis zu 20 mg oder 10 mg.
Neben den genannten Zusatzstaffen Zucker, AminosAure und Tensid lOnnen de erlindungsgema0en Lyophilisate

4

EP 0 852 951 Al

physiologisch vertrAgliche Hilfsstoffe aus der Gruppe der Sduren, Basen, Puffer oder lsotonisierungsmittel zur Einstel-lung des pH-Wertes auf 5 bis 8, vorzugsweise 6,0 bis 7,4 enthalten. Die Pufferkapazitort der PrAparate wird so einge-stellt, daB beim Aulldsen der Lyophilisate mft Oblichen RekonsftAonslosungen, wie beispielsweise Wasser for Injeldionszwecke, die Pufferkonzentration im Bereich zvvischen 10 - 20 mMo[A, bevorzugt bei etwa 15 mMoIA, liegt.
5 Die Reihenfbige der Zugabe der verschiedenen Hilfsstoffe oder des AntikOrpers isd weitgehend unabhAngig hin-sichtlich des Herstellungsverfahrens und liegt im Ermessen des Fachmannes. Der gewOnschte pH-Wert der Ldsung wird durch Zugabe von Basen, wie beispielsweise von Alkalihydro)dden, Erdalkalihydro)dden oder Ammoniurnhydro)dd eingestelit. Vorzugsvveise wird hierzu Kaliumhydro)dd verwendet. Die Einstellung des gewonschten pH-Wertes ist prin-zipiell durch Zugabe von basischen Ldsungen moglich. In diesem Sinne kommen allgernein Salze von starken Basen
lo mft schwachen Sauren in Frogs, wie z. B. Natriumacetat, Natriumcitrat, Di-Natrium- bzw. Di-Kaliumhydrogenphosphat
oder Natriumcarbonat. FUr den Fall, daB die pharmazeutische Hilfsstoffl6sung einen basischen pH-Wert aufweist, erfbigt die Einstellung durch Titration mft SAure, bis der gewanschte pH-Bersich erreicht ist. Als Sauren kommen phy-siologisch vertrAgliche anorganische oder organische Sduren in Frogs, wie beisl:Aelsweise Salzsdure, Phosphorsaure, Essigsdure, Zitronensikure oder allgernein abliche Losungen von Substanzen, die einen sauren pH-Wert besftzen.
15 Bevorzugte Substanzen sind in diesem Sinne Salze von starken SAuren mft schwachen Basen, wie z. B. Natriunidihy-
drogenphosphat oder Kaliumdihydrogenphosphat. Bevorzugt wird der pH-Wert der 1-6sung mft Phosphorsdure oder einer wAssrigen Kaliumhydroxidl6sung eingestelit.
Zur Herstellung gut vertrAglicher parenteraler Arzneiformen ist der Zusatz von isotonisierenden Hilfsstoffen zweck-m&Big, wenn nicht durch die osmatischen Eigenschaften des Antik6rpers und der zur Stabilisierung eingesetzten
2o Zusatzstoffe bersits lsotonie errelcht warden kann. Dazu warden vor allern nicht-ionisierte, gut vertragliche Hiftstoffe
eingesetzt. Der Zusatz von Salzen, z.B. NaCl, sollte jedoch nur in geringen Mangan erfolgen, insbesondere solite vor-zugsweise ein Wert von 30 mMoIA in der fertig applizierbaren Injektions- oder Inlusionsidsung nicht Oberschritten war-
den.

AuBerdern Iftnen die pharmazeutischen Zubereitungen weitere Obliche Hills- oder Zusatzstoffe enthalten. Es
25 kdnnen Antioxidanzien, wie beispielsweise Glutathion odor Ascorbinsaure odor Ahnliche Substanzen zugesetzt war-
den.

Zur Herstellung der Lyophilisate warden zundchst die wtkBrigen pharmazeutischen Losungen, die den Anfik6rper enthalten, hergestellt. Bevorzugt wird sine gepufferte natriumchloridhaltige ArTfikorperlosung hergestellt. Dieser Anti-kdrper-L6sung wird sine wdBrige Ldsung mit den Zusatzstoffen Zucker, Aminosdure und Tensid beigemischt, wobei der
30 pH-Wert mft einer Saure oder Base aid 5 bis 8 eingestellit wird. Der Zusatz von Phosphorsaure bzw. Phosphatsalzen
und Natriumchlorid erfolgt in solchen Mangan, so daBdie zuvor definierten Konzentrationen erhalten warden. Anschlie-Bend erfolgt die Sterilfiltraition und Lyophilisation der so hergesteliten LOsung.
Mit der Erlindung k6nnen ohne Verschlechterung der QualitAt such sinfrierempfindliche Antik6rper enthaltende instabile, wABrige 1-6sungen mittels Gefriertrocknung in, such bei hohen TempereAuren, stabile Zubareitungen Ober-
35 fUhrt warden.

Die erfindungsgem&Ben Lyophilisate haben auBerdern den Vorteil, daB sie neben Vermeidung elner SchAdigung
der ArtkOrper beim Einfrieren such nach einer Langzeiflagerung bei 50 OC keine Abnahme im ArTfikOrpergehalt und keine Aggregathildung oder ein Ausflocken zeigen. Sie sind somit hinsichtlich Antikarpergehalt und Reinheit stabil Par-tikelbildungen warden verhindert, was sich in den geringen Trabungswerten nach RekonstiMion der Lyophilisate mit
4o Wasser for Injekdonszwecke zeigt.
Im folgenden wird die Erfindung anhand von Ausfahrungsbeispielen nAher erldutert:
Die Beispiele 1 bis 10 zelgen, in welcher Weise die ertindungsgemaBen Lyophilisate formullert, hergestelft und hin-sichtlich Anfikbrperstabilitat untersucht warden lonnen.
Vergleichends Untersuchungen ohne Hilfsstoffe oder mft Saccharose allein oder mft Mannit als Ersatz der Zucker-
45 komponente oder mit der AminosAurekomponente allein oder nur Zucker- und AminosAurelomponente ohne Tensid
zeigen, daB die Auswahl der erfindungsgemdBen Kombinabon der Zusatzstoffe aussschlaggebend for des Erreichen einer stabilen Rezeptur ist. Sowohl Saccharose allein, Aminosdure allein oder belde Komponenten ohne Tensid f0hren
zu instabilen Rezepturen.
Die erfiridungsgem&Ben Rezepturen sind gegen Einfrieren unempfindlich, und auf die als to)dsch anzusehenden
so Polymere oder Proteins wie Polyethylenglykole, Gelabne, Serumalburnine kann vollstAndig verzichtet warden. Bei den
Tensiden handelt as sich nur um relativ geringe Mangan an physiologisch gut vertrAglichen Tensiden.
Bei dern in den fbigenden Ausfahrurigsbeispielen eingesetzten Antikorper gegen HI3V handelt as sich um einen rekombinanten, humanen, monoklonalen Antik6rper (MAK) aus einer murinen Zelle. Er basitzt ein Molskulargewicht von etwa 147 kDa und ist gegen des Hepatitis B-Oberf[AchenarTtigen (HI3sAg) des Hepafts B-Mrus gerichtet. Der
55 monoldonale Antik6rper erkennt do a-Determinants des HI3sAg, die in nahezu alien bakarinten Veranten des Virus
konstard ist. Dieser AntikOrper kann beispielsweise fOr folgende medizinische Indikationen eingesetzt warden: Behand-lung der chronischen Hepatitis, Mir die bisher noch keine befriedigende Behandlunsgtm6g[ichkeft existert, Behandlung der passiven Immunprophylaxe in HBsAg-posifiven Lebertransplantatonspatienten. In Mfttel- und Nordeuropa und den

EP 0 852 951 Al

USA sind bis zu 2 % der Bev6lkerung Trager des Hepatities B-Virus, in Sodeuropa bis zu 3 0/6, in Afrika und Fernaost sind es 10 - 15 %. AJs Konsequenz dieser chronischen Infektion ist die Entwicklung sines hepatozelluldren Carcinorns um das 100-fache erhdht, 40 % der Virustrager sterben als Folge dieser Infeldion.

Beispiel 1 zeigt des Verhalten einer wdBrigen, phosphatpuffer- und natriumchloridhaltigen Ldsung sines monoldo-
5 nalen AnlikOrpers gegen Hepatitis B Virus (MAK HBV) bei pH=5, pH=6,5 und pH=8 nach Einfrieren und Auttauen. Es
zeigt, daB Einfrieren und Auftauen den monoldonalen Antikorper schAdigt.
Beispiel 2 demonstriert die M6glichkeit der Stabilisierung einer erfiridungsgem&Ben Zubersitung mit Saccharose
oder Maltese oder einem Aminozucker (N-Methylglucosamin oder Galactosarnin) und Argininphosphat und Tween 20 mit einer Konzentration des Antik6rpers von 2 mg/ml, d.h. 2 mg im Lyophilisat.
10 In Beispiel 2a ist dieselbe Zubereitung We in Beisplel 2 gezeigt, nur mit der Anfik6rperkonzentrabon 8 mg1ml. An
den Beispielen 2 und 2a vvird sichthar, daS durch die Kombination der erwAhnten Hilfsstoffe nicht nur die Schadigung des Antkorpers belm Einfrieren vermiedlen vvird, sondern such sin positiver EinfluB auf die StabilitAt bei Langzehlage-rung ausgerjbt vvird.
Beispiel 3 erlautert die Notwendigkeit von Aminosauren und Tensid in der erfindungsgernABen Zubereitung. Die
15 Verwendung von Saccharose als Gerilsbildner allein fohrt zu einern instabilen Lyophilisat.
In Beispiel 4 wird die Variation der Aminosdurekomponente beschrieben. Es zeigt sich, daB sawohl die Variation
der basischen Aminosduren in Form von Arginin oder Ornithin als such der Ersatz der basischen Aminosaure durch sine neutrale AminosAure, Me z.B. durch Leucin oder durch eine saure AminosAure, wie z. B. durch AsparaginsAure,
zu einer lagerstabilen Zubereitung ffjhrt.
20 In Beispiel 5 vvird die Lyophilisation einer Rezeptur mit Saccharose, Arginin und Tween 20 sowie Kaliumphosphat-
puffer und Natriumchlorid bell verschiedenen pH-Werten (pH 5, pH 6,5 und pH 8) verglichen. Die erhaftenen Daten zei-gen, daB sine Lyophilisation innerhalb dieses pH-Bereiches ohne Besintrachfigung der Stabilitat m6glich ist.
Ersetzt man das erwahnte Tensid Tween 20 durch einen Vertreter der oberflAchenaktiven Verbindungsklasse Poly-oxyethyleripolyoxypropylen-Polymere (Handelsname Pluronic@) vvie in Beispiel 6, ergibt sich ebenfalls sine hinrei-
25 chende Stabilitat der erfindungsgemdBen Zubereitung.
Beispiel 7 demonstriert die Instabilitat siner Rezeptur mit Mannit als Gerosthildner als Ersatz for Saccharose, Mal-
tose oder den Aminozubker (siehe Beispiel 2).
LABI: man in der Rezeptur den Zucker und das Tansid weg, We in Beispiel 8 gezeigt, vvird die Zubersitung instabil.
Eine Kombination aus Zucker (z.B. Saccharose) und Aminosauren ohne Tensid in Beispiel 9 zeigt zwar bei den
30 Parametern Gehalt und Aggregate gute Ergebnisse, die TurbiditO war jedoch wesentlich erh6ht im Vergleich zu den
erfindungsgem&Ben Rezepturen mit Zucker, Aminosdure und Tensid.
Beispiell 10 zeigt, daB such andere monoldonale Anfikdrper milt einer Kombinaltion des Zuckers, Aminosdure und Tensid stabilisiert werden k6nnen. Der Antik6rper Anti-L-Selektin ist beispielsweise in einer Konzentration von 7 mg im Lyophilisat stabil. Die Lyophilisation erfolgl: ausgehend von einern Volumen von 1 ml einer wAssrigen 1-6sung.
35

Untersuchunnsmethoden zur StabillOsbestimmuna

Die Iyophilisierten Zubereitungen wurden unter LjchtauschluB bei delinierten Lagerbedlingungen gelagen und danach analysiert. For die Analysen wurden lolgendle Testmethoden verwandet.
40

OD 280: Optische Dichte bei 280 nm. Photometrische Bestimmung des Proteingshaltes, die UV-Absorption erfolgt aufgrund von Seftenkettenchromophoren vvie Tryptophan-Tyrosin- und Phenylalaninreste. Spezifikation: 95-1051/6

SE-HPLC: Size-exclusion-Hochleistungschromatographie zur Bestimmung von Aggregaten. Spezillikation: max.
45 20/0.

TrObungomessung: Nach RekDristitution des Lyophilisates wurde die Messung an der unverdOnnten Antik6rpsrI6-
sung in einern geeigneten TrObungspholometer durchgefohrt. Spezifikation: max 6 Trabungseinheiten.

5o Belsplel 1:

Es wird eine wikBrige, phosphatpuffer- und natriumchloridhaftige Stammlosung des oben beschriebenen MAK
gegen HBV hergestelit und untersucht. Die Konzentration des MAK liegt bei alwa 15 mg/ml.
Die Tabelle 1 a zeigt zurn einen die Eintrierlabilitilt der monoldonalen Antik6rperlOsung bei verschiedenen pH-Wer-
55 ten bei -200C, wo sich bereits nach 4 Wochen sin AbIWI des Proteingehaltes auf 92,1 bzw. 94,2 bzw. 94,0 % ergibt.
Ebenso wird sin Abfall des Proteingehaltes bei Lagerung bei 250C beobachtet. Unter der Lagerbedingung 4-80C im I(OhIschrank ist der Antik6rper Ober 9 Monate hinreichend stabil.
Die Tabellen 1 b-1 d zeigen die Stabilitatsdaten der hergestellten monoldonalen Antikdrperlasung bei pH-Werten 5,

’XI-11

- -)

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

EP 0 852 951 Al

6,5 und 8 bei -200C, 4-80C und 250C. Auch hier zeigt sich, daB nur eine Lagerung bei 4-80C akzeptabel ist.

Tabelle 1 a

Veranderung des Antik6rpergehaltes in der Wirkstaffl6sung (10 mM KaliumphosphatpLd-
fer, 30 mM Natriumchlorid, Wasser for lnjeldionszwecke)
pH 5 pH 6,5 pH 8
ZeltpunIld -2M 4-80C 250C -200C 4-80C 250C -200C 4-80C 250C
start > 99 > 99 > 99
4 Wochen 92,1 > 99 > 99 94,2 > 99 > 99 94,0 > 99 > 99

13 Wochen 78,9 1

> 99 97,2 81.2 > 99 98,1 77,8 > 99 96,1
6 Monate 61,2 > 99 94.1 69,9 > 99 94,4 65,8 > 99 91,9
9 Monate 47,8 > 99 88,7 55.6 1

> 99 1

90.2 51.0 > 99 84,3

Alle Angaben in %. Die Proteinbestimmung erfolgte mittels Messung der Absorption bei 280 nm (OD 280).

Tabelle lb

Aggregathildung und TrObungswerte der AntikOrper-Wirkstoffl6sung, pH 5
Zeitpunkte -200C 4-80C 250C
Aggregate Trabung Aggregate Trabung Aggregate TrObung
Start n.n 1,5 n.n. 1,5 n.n 1,5
4 Wochen Aggregate Ausflock. n.n. 1,5 0,7% 1,5
13 Wochen Aggregate Ausflock. 0,2% 1,8 1,9% 1,8
6 Monate Aggregate Ausflock. 0,3% 1,9 Aggregate 9.9

9 Monate i Aggregate i Ausflock. 0,6% 2,1 Aggregate 10,9
n.n. = nicht nachweisbar

Tabelle 1c

Aggregalbilclung und TrobungaNerte der Antkdrper-Wirkstoffl6sung, pH 6,5
Zeitpunkte -200C 4-80C 250C
Aggregate Trabung Aggregate TrObung Aggregate TrObung
Start n.n 1,2 n.n 1,2 n.n. 1,2
4 Wochen Aggregate Ausflock. n.n. 1.3 0,5% 1.4
13 Wochen Aggregate Ausfiock. 0.2% 1,4 1,8% 1,7
6 Monate Aggregate Ausflock. 0,3% 1.9 4,9% Ausflock.
r9 Monate Aggregate Ausflock- 0,6% 2.1 9,3% Ausflock-

7

e

)?i

10

15

EP 0 852 951 Al

Tabelle ld

Aggregatbildung und Trabungswerte der Antikorper-Wirkstofflosung, pH = 8
Zeitpunkte -200C 4-80C 250C
Aggregate Trobung Aggregate Trobung Aggregate Trobung
Start n.n 1,4 n.n 1.4 n.n 1,4
4 Wochen 2,0% Ausflock. 0,3% 1,5 0,74% 1,7
13 Wochen 2,8% Ausflock. 0,5% 1.8 1,95% 2,1
6 Monate 3,7% Ausflock. 0,6% 1,9 3,0% Ausflock
9 Monate 5,4% Ausflock. 0,8% 2,1 4,3% Ausflock

Aggregate in % mit SE-HPLC, Trobung in Trobungseinheiten (Turbidiiftt) mit TrObungsphcrtometer

Belsviell 2:
20

WABrige 1-6sungen der nachfolgend genannten Zucker bzw. Aminozucker Sacchar ftezMrl), Maltose (Rezep-JuL2) und N-Methylglucosamin (Rezepjmr 3 Argininphosphat-Puffer und Tween 20 als Tensid wurden mit einer L6sung des mo Idonalen Antikdrpers gegen HBV gemikB Beiispiel 1 versetzt. Eine Obersicht Rezeptur ist in Beispiel 2a darge-stellt. Die EndkDnzentration des MAK betrikgt 2 mg1mI.
25 Die Ldsungen wurden nach Einstellung des pH-Wertes mit Phosphorsaure auf 6.5 steriffiltriert (0,221Lm Membran-filter) und in sterile und entpyrogenisierte Injokfionsflaschen aus Glas (hydrolytische Wasse 1) abgefQIIt (FOlIvolumen 1 ml) und Iyophilisiert. Nach Lyophilisation wurden die Injeldionsflaschen mit Stickstoff belaftet, mit Stopfen autornatisch
in der Gefriertrocknungskammer verschlossen, danach verbordelt.
Die Lagerung der verbOrdelten Injeldionsfiaschen erfolgte unter UchtausschluB Ober 4 und 13 Wochen bei ver-
3o schiedenen Temperaturen. Nach diesen Zeitpunlden wurde die StabilitAt der Lyophilisate mill den beschriebenen Unter-suchungsmethoden untersucht.

35

40

50

55

Tabelle 2a
Lagerung bei 250C
Lagerung 4 Wochen bei 250C Lagerung 13 Wochen bei 250C
1 11 111 1 11 111
Rez. 1 Saccharose 100 n.n. 1,7 100 n.n. 1,6
Rez. 2 Maltose 100 n.n. 1,6 100 n.n. 1,8
Rez. 3 N-Methylglucosamin 100 n.n. 1,8 r 100 n.n 1.5

Tabelle 2b
Lagerung bei 500C
Lagerung 4 WoGhen bei 5O*C Lagerung 13 WoGhen bel 50*C
1 11 111 1 11 111
Rez. 1 Saccharose >99 n.n. 2,0 >99 n.n 2,0
Rez. 2 Maltose >99 n.n. 1.9 >99 n.n 2.1

10

EP 0 852 951 All

Tabelle 2b (fortgesetzt)
Lagerung be! 500C
Lagerung 4 Wochen bei 500C Lagerung 13 Wochen bei 500C

I 1 11 1 111 1 1 11 1 111
Rez. ’ 3 N-Methylglucosamin >99 n.n 1,7 >99 n.n. 2.0

Leaencle:
I Proteingehalt in % mit OD 280
11 Aggregate in % mit SE-HPLC
III TrObung der rellonstituierten 1-6sung in Turbiditatseinheiten (dimensionslose Zahl)
n.n. nicht nachweisbar (auch in alien weiteren Tabellen so benutzt)

15 Belsplel 2 a

In Beispiel 2 a ist die Rezeptur 1 aus Beispiel 2 mit 8 mg/ml Antikdrper (= Rezeptur 1 dargestelit. Es zeigl: sich, daB in dieser Rezeptur auch h6here Konzentrationen bis zu 8 mg11 nil Antik6rper hinreichend stabil sind.

2o Zusammensetzungen der Rezepturen 1 und 1 a:

25

30

35

Rezeptur 1 Rezeptur 1 a
MAK HBV 2,0 mg 8,0 mg
Kaliumphosphatpuffer 15 mM 15 mm
Natriumchlorid 30 rnM 30 mM
Saccharose 68,0 mg 58,0 mg
Arginin 10,0 mg 10,0 mg
Phosphorsaure ad pH 6,5 ad pH 6,5
Tween 20 0,1 mg 0,1 mg
Wasser fOr Injelitionsmecke ad 1,0 ml ad 1,0 ml

40

Tabelle 3a

45

50

65

StabilitAtsclaten Rezeptur 1 und Rezeptur 1 a bei 250C
Lagerung 4 Wochen bei 250C Lagerung 13 Wochen bei 250C
1 11 111 1 11 111
Rez. 1: 2 mg/1 ml 100 n.n. 1,7 100 n.n. 1,6
Rez. 1 a: 8 mg11 ml >99 n.n. 4,8 >99 n.n. 4.7

10

is Selsollell

20

25

30

35

40

n1l

so

??l

EP 0 852 951 Al

Tabelle 3 b

Stabilitatsdaten Rezepturen 1 und 1 a bei 500C
Lagerung 4 Wochen bei 500C Lagerung 13 Wochen bei 500C
1 11 111 1 11 111
Rez. 1: 2 mg/l ml >99 n.n. 2,0 >99 n.n. 2,0
Rez. 1 a: 8 mg/l ml 1 >99 n.n. 4,7 1 >99 n.n. 5,5
1 Proteingehalt in % mit OD 280
11 Aggregate in % mit SE-HPLC
I I I Trobung der rakDnstftuierten Wsung in TurbiditAtseinheiten (dimensionslose Zahl)

Vergleich der Rezepturen I und 4. Rezeptur enthAlt nur Saccharose als Gerostbildner, kein Argininphosphat und kein Tween 20. Rezeptur 4 ist instabil.

Rezeptur 1 Rezeptur 4
MAK HBV 2,0 mg 2,0 mg
Kaliumphosphatpuffer 15 mM 15 mM
Natriumchlorld 30 mm 30 mM
Saccharose 68,0 mg 68,0 mg
Arginin 10,0 mg
Phosphorsaure oder KOH ad pH 6,5 ad pH 6,5
Tween 20 O’l mg --
Wasser for Injelktionsmecke ad 1.0 ml ad 1,0 ml

Tabelle 4a
Lagerung bei 250C
Lagerung 4 Wochen bei 250C Lagerung 13 Wochen bei 25*C
1 11 111 1 11 111

Rez. 1: Sacch mit Arg.phos. u. Tween 20 100 n.n. 1,7 >99 n.n. 1,6
Rez. 4: Sacch ohne Arg. phos. u. Tween 20 98,3 1,6 6,11 96,0 4,3 9,5

10

5

10

is

EP 0 852 951 Al

Tabelle 4b
Lagerung bei 500C
Lagerung 4 Wochen bei 500C Lagerung 13 Wochen bei 500C
1 11 111 1 11 111
Rez. 1: Sacch mit 100 n.n. 2,0 >99 n.n. 2,0 Arg.phos. u. Tween 20
Rez. 4: Sacch ohne Wo 4,2 815 89,8 10,1 10,9 Arg.phos. und Tween 20
Leoencle:
I Proteingehalt in % rnit OD 280
11 Aggregate in % mit SE-HPLCIII Trobung der relonsfituierten Ldsung in Turbiditiktseinheften (climensionslose Zahl) III Trobung der rekDnsfituierten I-Osung in Turbiditatseinheiten (dimensionslose Zahl)

Beispiel 4
20

Variation der Aminosdurekomponento der Rezeptur. Die Rezepturen mit basischen, sauren und neutralen Amino-
sduren sind st&il.

25

30

35

40

r.f.]

50

Zusammensetzung der Rezepturen:

MAK HBV 2,0 mg
Kaliumphosphatpuffer 15 mM
Natriumchlorid 30 mM
Saccharose 35 - 70 mg
Aminosdure variabel
Phosphorsaure oder KOH ad pH 6,5
Tween 20 0, 1 mg
Wasser Mir Injekfionszwecke ad 1,0 ml

Tabelle 5
Aminosaure
Rezeptur 1 Arginin (basisch)
Rezeptur 5 Ornithin (basisch)
Rezeptur 6 Leucin (neutral)
Rezeptur 7
L Asparaginsaure (sauer) I I

Der pH-Wert wird durch Phosphomdure oder Kaliumhydroxidl6sung eingestellt.

66 Tabellen 6a - d

Untersuchungsergelonisse der Rezepturen 1, 5, 6, 7 nach Lagerung von 4 und 13 Wochen.

II

a)

5

10

15 b)

20

25

C)
30

35

40

d)

45

50

55

EP 0 852 951 Al

Tabelle 6a
Rezeptur 1 (Arginin):
Lagerzeit 4 Wochen Lagerzelt 13 Wochen
250C 500C 250C 500C

Proteingehalt % (OD 280) 100 >99 100 >99
Aggregate % (SE-HPLC) n.n. n.n. n.n. n.n.
TrObung(Turbiditat) 1,7 2,0 1.6 2,0

Tabelle 6b
Rezeptur 5 (Orrithin):
Lagerzeft 4 Wochen Lagerzeft 13 Wochen
250C 500C 250C 500C

Proteingehalt % (OD 280) >99 >98 >98 >98
Aggregate % (SE-HPLC) n.n. n.n. n.n. n.n.
TrObung (Turbiditat) 1.9 1,9 2,0 2,1

Tabelle 6c
Rezeptur 6 (Leucin):
Lagerzeit 4 Wochen Lagerzeit 13 Wochen
250C 500C 250C 500C
Proteingehalt % (OD 280) >98 >98 >98 >98
Aggregate % (SE-HPLC) n.n. n.n. 0.1 0.1
TrObung (Tuibiditlit) 2.2 2,4 2,8 2,7

Tabelle 6d
Rezaptur 7 (AsparaginsAure):
Lagerzeit 4 Wochen Lagerzeit 13 Wochen
250C 500C 250C 500C

Proteingehalt % (OD 280) > 98 >98 >98 >98
Aggregate % (SE-HPLC) n.n. n.n. 0.1 O’l
Trobung (Turbidit&t) 2,7 2,7 3.4 4,0

12

EP 0 852 951 Al

Belsplel 5

Beispiel 5 enthAlt die Rezeptur 1 bei verschiedenen pH-Werten, die Herstellung der Lyophilisate erfolgte wie in Bei-spiel 2 beschrieben, die Einstellung des pH der HilfsstoffIdsung bzw. der Produkd6sung vor Lyophilisation erfolgte mit
5 850/6-iger PhosphorsAure.

RezVtur:

10

is

20

MAK HBV 2.0 mg
Kaliumphosphatpuffer 15 mm
Natriumchlorid 30 mM
Saccharose 68 mg
Arginin 10 mg
PhosphorsAure ad pH 5; 6,5; 8
Tween 20 0.1 mg
Wasser for lnjekbonszwecke ad 1,0 ml

Hergestelft wurden die Lyophilisate mit den pH-Werten aus Tabelle 7.
25 Nach Verbordelung der Injektionsflaschen wurden diese unter UchtausschluB bei definierten Temperaturbeclingun-gen eingelagert. Nach Lagerzeiten von 4 Wochen und 13 Wochen wurden die Muster analysiert (Proteingehalt in %: OD 280, Aggregate in %: SE-HPLC, Thlbung: Turbiditat). Die Rezeptur war bei alien pH-Werten stabil.

30

?Az

40

45

50

55

Tabelle 7
pH
Rezeptur 8 5
Rezeptur 9 (ident. mit 1) 6,5
Rezeptur 10 8

Tabolle 8a
Lagerung bei 250C
Lagerung 4 Wochen bei 250C Lagerung 13 Wochen bei 25*C
1 11 111 1 11 111
Rezeptur 8 100 n.n. 1,9 >99 n.n. 2,3
Rezeptur 9 (=1) 100 n.n 1,7 100 n.n. 1,6
Rezeptur 10 >99 n.n. 2,3 >99 n.n. 2,6

13

/

p?

5

10

15

EP 0 852 951 All

Tabelle 8b
Lagerung bei 50*C
Lagerung 13 Wochen bei 500C Lagerung 13 Wochen bei 500C
1 11 111 1 11 111

Rezeptur 8 >99 n.n. 2,2 >99 n.n. 2,3
Rezeptur 9 (=l) >99 n.n. 2,0 >99 n.n. 2,0

Rezeptur 10 >98 1 n.n. 1 2,5 >98 1 n.n. 2,6
Lggende:
I Proteingehalt in % OD 280
11 Aggregate in % mit SE-HPLC
III TrObung der rekonstituierten Ldsung in Turbiditatseinheften (dimensionslose Zahl)

Belsiplel 6
20

Die nachfolgend beschriebene Rezeptur mit dern Tansid Pluronic F 68 an Stelle von Tween 20 wurde vvie zuvor beschriebon hergestellt:
Die Lagerung und Stabilitatsprofung erfolgt in analoger Weise We bei den anderen Beispielen.

25 Rez"r 11:

30

35

40

:Al

50

55

MAK HBV 2,0 mg
Kaliumphosphatpuffer 15 mm
Natriumchlorid 30 mM
Saccharose 48,0 mg
Arginin 10,0 mg
PhosphorsAure ad pH 6,5
Pluronic F 68 O’l mg
Wasser fOr lnjekbortszwecke ad 1.0 ml

AJs Vergleich ist Rezeptur I gewiffilt, die mit Rezeptur 11 identisch ist bis auf Tween 20 an Stelle von Pluronic F 68. Beide Rezepturen waren stabil.

Tabelle 9

StabilitAtsdaten der Rezeptur mit den Tensiden Pluronic F 68 und Tween 20.
Rezeptur 11 Rezeptur 1
Lagerzeit 4 Wochen Lagerzeft 13 Wochen Lagerzeft 4 Wochen Lagerzeit 13 Wochen
250C 500C 250C 50*c 250C 500C 250C 500 Proteingehalt
% (OD 280)

>98 >98 >98 >98 100 >99 100 >99

Aggregate %
(SE-HPLC)

n.n. n.n.
I

n.n.
I

n.n.
I

n.n.
I

n.n.
I

n.n.
I

n.n.

14

10

EP 0 852 951 Al

Tabelle 9 (fortgesetzt)
Stabiliatsdaten der Rezeptur mit den Tensiden Pluronic F 68 und Tween 20.
Rezeptur 11 Rezeptur 1
Lagerzoit 4 Wochen Lagerzeit 13 Wochen Lagerzeit 4 Wochen Lagerzeit 13 Wochen
250C 500C 250C 500C 25C 500C 251C 50*c
Trobung (Turbi-
ditAt)

1,9 1,9 2,5 2,2 1,7 2,0 1.6 2,0

Belspiel 7:

Die in diesern Beispiel beschriebene RezepWr 12 entspricht im wesentlichen Rezeptur 1, nur wurde hier als
is Gerostbildner Mannit an Stelle von Saccharose eingesetzt. Eine Instabilitdt der Mannitrezeptur ist erkennbar.

20

25

30

35

40

45

50

RezepLur 13

MAK HBV 2,0 mg
Kaliumphosphatpuffer 15mm
Natriumchlorid 30 mM
Mannit 25,0 mg
Arginin 10,0 mg
PhosphorsAure ad pH 6,5
Tween 20 O’l mg
Wasser fOr lnjekbonszwecke ad 1,0 ml

Tabelle 10

Stabilitatsdaten der Rezepturen mit den Gerosthildnern Mannit (Rezeptur 12) und Saccharose (Rezeptur 1)
Rezeptur 12 Rezeptur 1
Lagerzeit 4 Wochen Lagerzeit 13 Wochen Lagerzeit 4 Wochen Lagerzeit 13 Wochen
250C 500C 250C 500C 250C 500C 250C 500C
Proteingehalt
% (OD 280)

96,2 91,8 94,0 84,5 100 >99 100 >99

Aggregate %
(SE-HPLC)

3.6 8,4 5.8
I

15.9
I

n.n. n.n. n.n.

I

n.n.

I
TrUbung (Turbi-
dft&t)

3,2 6,9 4,9 1 13,2 1,7
I

2,0 1,6 2,0

I

Belispiel 8

Ein weiterer Bewels for die Notwendigkeit der Kornbination aus Zucker, Aminos&ure und Tonsid ergibt sich aus dern
ss Vergleich der Rezeptur 1, welche alleaufgefohrten Komponenten enthalt mit einer Rezeptur 13 aus Andkdrper, Kalium-phosphatpuffer, Natriumchlorid und Argininphosphat Ohne Zucker und Tensid ist die AggregatIbildung erhdht und die Trobungswerte warden schlechter.

Rez"r 14

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

EP 0 852 951 All

MAK HBV 2,0 mg
Kaliumphosphatpuffer 15 mm
Natriumchlorid 30 mm
Arginin 35,0 mg
PhosphorsAure ad pH 6,5
Wasser for injekdortszwecke ad 1,0 MI

Tabelle 11

Stabilitatsclaten der Rezeptur 13 (ohne Saccharose und Tween 20, nur mit Argininphosphat als Gerosthildner) und der Rezeptur 1
Rezeptur 14 Rezeptur I
Lagerzeit 4 Wochen Lagerzeit 13 Wochen Lagerzeit 4 Wochen Lagerzeit 13 Wochen
250C 500C 250C 500C 250C 500C 250C 500C
Proteingehalt
%, (OD 280)

97.6 94,9 95,8 89,0 100 >99 100 >99

Aggregate % 2,6 4,5 4.0 10,7 n.n. n.n. n.n. n.n.

Trobung Turbi-
clitat)

2,9 4,5 3,8 12,3 I 1,7

I

2,0

I

1,6 2,0
- i

Belsplel 9

Ohne Tansid (Tween 20), nur mit Saccharose und Arginin, erhalt man zwar eine stabile Rezeptur, die Trobungs-werte verschlechtern sich jecloch (Rozeptur 14).

Rezeptur 14:

MAK HBV 2.0 mg
Kaliumphosphatpuffer 15 mm
Natriumchlorid 30 mM
Saccharose 68,0 mg
Arginin 10,0 mg
PhosphorsaLwe ad pH 6,5
Wasser fOr lnjekfiortszwecke ad 1,0 ml

16

10

is

EP 0 852 951 All

Tabelle 12

Stabilitsfisdaten der Rezeptur 14 und Rezeptur 1
Rezeptur 14 Rezeptur 1
Lagerzeit 4 Wochen Lagerzeit 13 Wochen Lagerzeit 4 Wochen Lagerzeit 13 Wochen
250C 500C 250C 5OoC 250C 500C 250C 500C Proteingehalt
%, (OD 280)

>99 >98 >98 >98 100 >99 100 >99

Aggregate %
(SE-HPLC)

0.2 0,3 0,5 1,3 n.n. n.n. n.n. n.n.

FTrabung (Turbi- frobung i
ditAt)

3,4 4,8 8,8 13,3 1,7 2,0 I 1.6 2,0

I

Belsolel 10

20

Aus der folgenclen Zusarnmenstellung sind die Bestanclteile der Rezeprtur 15 zu entnehmen Bei dem verwencleten Antik6rper handelt as sich um Anti-L-Seleklin. Aus den in Tabelle 13 a angegebenen Daten zur Untersuchung der Sta-bilitat geht hervor, daB die verwenclete Rezeptur eine hinreichend gute Stabilisierung ermoglicht.

2s Zusammensetzungen der Rezeptur 15:

30

35

40

45

60

55

Rezeptur 1
Anti-L-Seleldin 7,0 mg
Kaliumphosphatpuffer 15 rnM
Natriumchlorid 30 mM
Saccharose 68,0 mg
Arginin 10.0 mg
PhosphorsAure ad pH 6,5
Tween 20 0.1 mg
Wasser for lnjeldionszwecke ad 1,0 ml

Tabelle 13 a

StabilitAtsclaten Rezaptur IS bei 25*C
Lagerung 4 Wochen bei 25*C Lagerung 13 Wochen bei 25*C

I 1 11 1 111 1 1 11 1 111
Rez. 15: 7 mg/I rnl >99 1 n.n. 1 2,5 >99 1 n.n. 1 2,9

17

10

EP 0 852 951 Al

Tabolle 13 b

Stabilitatsdaten Rezeptur 15 bei 500C

Lagerung 4 Wochen bei 500C Lagerung 13 Wochen bei 500C

1 11 1 111 1 11 1 111

Rez. 15: 7 mg/1 rrd 99 n.n. 4,1 99 1 n.n. 1 5,2
1 Prateingehalt in % mit OD 280
11 Aggregate in % mft SE-HPLC
III Trabung der rekonstituierten Losung in Turbiditatseinheften (dimensionslose Zahl)

15 PatentansprOche

1. Stabile Iyophilisierte pharmazeutische Zubereitung von mono- odor polfidonalen AntikOrpem enthaftend einen
Zucker oder einen Aminozucker, eine Aminosdure und ein Tensid.

2o 2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzelchnot, daB die Zubereitung im wesentlichenfrei von Polyethylen-
glykolen und/oder fr6i von prateinartgen pharmazeutisch Oblichen Hilfsstoffen ist

3. Zubereitung nach Anspruch 1 odor 2, dadurch gekennzeichnst, daB der Zucker ein Mono-, Di- oder Trisaccharid
ist, vorzugsweise Saccharose, Maltose, Trehalose oder Raffinose.
25

4. Zubereitung nach einern der AnsprOche 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daB der Aminozucker Glucosamin, N-
Methylglucosamin, Galactosarriin oder NeuraminsAure ist.

5. Zubereitung nach einern der AnsprOche Ibis 4, dadurch gekennzeichnet daB die Aminosaure aine basische, saure
30 oder neutrale Aminosilure ist, vorzugsweise Arginin, Lysin, Hisfidin, Ornithin, Isoleucin, Leucin, Alanin, Glutamin-
sdure oder AsparaginsAure.

35

6. Zubereitung nach einem der AnsprOche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daB des Tensid ein Polysorbat oder ein
Polyoxyethylen-polyoxypropylen-Polymer ist.

7. Zubereitung nach einern der AnsprOche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnot, daB sie physiologisch vertriligliche Hilfs-
stoffe aus der Gruppe der SAuren, Basen, Puffer und/oder lsotonisierungsmiftel enthAlt.

8. WdBrige pharmazeutische Zubereitung von mono- oder poly1donalen Antikorpern erhAlflich durch Redissolution
40 des Lyophilisats nach einem der AnsprOche 1 bis 7.

9. W&Brige pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 8, dadurch gekennzelchnet, daB die LOsung einen pH-Wert
von 5 - 8, vorzugsweise von 6 - 7A aufweist.

45 10. Verfahren zur Herstellung einer Iyophilisierten pharmazeutischen Zubereitung gemAB einern der AnsprOche 1 bis
7, dadurch gekennzeichnet, daO man eine wliBrige Zubereitung, enthaltend einen monoldonalen oder poly1donalen Antilorper als Wirkstoff und einen Zucker oder Aminozucker, eine Aminosaure und ein Tonsid als Zusatzstoffe
sowie gegebenentalls weitere pharmazeutische Hilfsstoffe, herstelit und die LOsung anschlieBend Iyophilisiert.

5o 11. Verwendung eines Zuckers oder Aminozuckers, einer Aminosdure und eines Tensids zur Herstellung stabiler anti-
kdrperhaltiger therapeutischer oder diagnostischer Mittel.

?2

18

X?

01-

US 2UM170632A1

(ig) United States
(12)Patent Application Publication (1o) Pub. No.: US 2004/0170632 Al
Mahler et al. (43) Pub. Date: Sep.2,2004

(54) I1QUtD FORMUIATTON COMPRISING
CETUXIMAB AND A FATTY ACID ESTER OF
POLYOXYFTHYLFNE SORBITAN

(76) Inventors: Hanns Christian Mahler, Wiesbaden
(DE); Robert Muller, Darmstadt (DE);
Ulrike Martini-Marr, Pfungstadt (DE);
Udo Haas, Darmstadt (DE); Christlane
Bachmann, Goldbach (DE)

Correspondence Address:
Millen White
Zelano & Branigan
Arlington Courthouse Plaza 1
2200 Clarendon Boulevard Suite 1400
Arlington, VA 22201 (US)

(21) Appl. No.: 10/483,404

(22) PCT Filed: Jun. 18, 2002

(86) PC‘F No.: PCT/EP02/06696

(30) Foreign Application Priority Data

Jul. 13, 2001 (DE).. 10133394.3

Publication Classffication

(51) Int. CI.7.. A61K 39/395
(52) U.S. Cl... 424/155.1

(57) ABSTRACT

ne invention relates to a stable liquid pharmaceutical formulation comprising CetuximabS, a chimeric mono-clonal antibody against the receptor of endothelial growth factor (EGF receptor). The formulation has increased stor-age stability and can be used parenterally for the treatment
of turnours.

(12) NACH DEM VERTRAG OBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VER6FFENTLICHTE E14TERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation ffir geistiges Eigenturn

Intemationales B&o Go 111111111111111111111111111111 HillIIII III III IIIIIIIIIIIIIIIIIIHIIIIIII 11111111111 11111111

(43) Internationales VerOffentlichungsdatum (10) Internationale VerOffentlichungsnummer
30. Januar 2003 (30.01.2003) PCT WO 03/007988 Al

(51) Internationale Patentklassifikationl: A61K 39/395 9 (74) Gerneinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; C07K 16/28 Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Alitemichen: PCT/EP02/06696

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. Juni 2002 (18.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Verdffentlichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstasten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH. CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, IM, ES, FI, GB, GD, GE, GII, GM, HR, H‘U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, IS, IT, LU, LV, MA, MD, MCT, MK, MN, MW, MX, M7, NO, N7, OM, PH, PL, PF, RO, RU, SD,SF, SG,,Sl, SK, ST., TI, TM, TN, TR, 17, T7, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, M ZW.

(30) Angaben zur Prioritfit: (84) 10133394.3 13. Juli 2001 (13.07.2001) DE
(71) Amnelder(ftir alle Bestimmungsstaaten mitAusnahme von US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Errmder; and
(75) Erfinder/Anmelder (nur ju-r US): MAHLER, Hanns-Christian [DE/DE]; Buschungstrasse 54a, 65205 Wiesbaden (DE). MfJLLER, Robert [DE/DE1; Rh6n-ring 131, 64289 Darmstadt (DE). MARTINI-MARR, Ulrike [DEIDE]; Tin Schijffenstuhl 8, 64319 Pfungstadt (DE). HAAS, Udo [DEIDE]; Trinkhornstrasse 30, 64291 Darmstadt (DE). BACHMANN, Christlane [DE(DE]; Am Mattes 33, 67737 Goldbach (DE).

Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, IS, MW, MZ, SD, SL, SZ, ‘17, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europHisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IF, IT, 1,11, MC, NL, Tyr, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, Cl, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NF, SN, TD, TG).

VerOffentlicht:
mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklarung der Zweibuchylaben-Codes und der anderen
Abkzirzungen wird auf die Erk1drungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations’9 am Anfangjeder regul&en Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: LIQUID FORMULATION COMPRISING CETUXIMAB AND A FATTY ACID ESTER OF POLYOXYETHYLENE SORBITAN

00 (54) Bezeichnung: FLUSSIGE FORMULIERUNG ENTHALTEND CETUXIMAB UND EINEN POLYOXYETHYLENSORBI-00 TANFETTSAUREESTER

(57) Abstract: The invention relates to a stable liquid pharmaceutical formulation comprising Cetuximabl and a chimeric mono-clonal antibody against the endothelial growth factor receptor (EGF receptor). The formulation has an improved shelf-life and can be used parenterally for treatment of tumours.

C(57) Zusammenfassong: Die Erfindung betrifft eine stabile f1fissige pharmazeutische Formulierung enthaltend Cetuximabl, einen chinidren monoklonalen Antikdrper gegen den Rezeptor des endothelialen Wachstumsfaktors (EGF-Rezeptor). Die Formulierung weist eine erh6hte Lagerstabilitlit auf und kann parenteral zur Behandlung von Tumoren verwendet werden.

?4,0

WO 03/007988 PCT/EP02/06696

FLtSSIGE FORMMIERUNG ENTHALTMM CETUXIMAB UND EINEN POLYOXYETHYLENSORBITAN-

FETTSAUREESTER

Die vorliegende Effindung betrifft eine stabile flossige pharmazeutische
Formulierung enthaltend den chimAren monoklonalen Antik6rper C225
(Cetuximae) gegen den Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors
(EGF-Rezeptor).

In verschiedenen in vitro und in vivo Studien konnte gezeigt werden, dass
Blockade des EGF-Rezeptors durch Antik6rper auf unterschiedlichen
10 Ebenen gegen Tumore wirken, beispielsweise durch Hemmung der
Krebszellproliferation, Verringerung der tumorvermittelten Angiogenese,
Induktion der Krebszellapoptose und Verstarkung der toxischen Wirkungen
der Strahlentherapie und der herk6mmlichen Chernotherapie. Cetuximal?
ist vielversprechender Antik6rper, der an den EGF-Rezeptor bindet.
15 Cetuximabe bzw. C225 vArd aus der DNA unterschiedlicher Spezies

911

rekombiniert und wurde erstmals beschrieben von Naramura et al. (Cancer
Immunol. Immunotherapy 37, 343-349, 1993). Im Hinblick auf die
Herstellung von Cetuximabe wird auf die genannte wissenschaftliche
Literatur verwiesen.

Wie andere Antikorper wird Cetuximabe zur therapeutischen Anwendung
parenteral als 1-6sung appliziert. Ein besonderes Problem von 1-6sungen
mit Antik6rpern ist deren Neigung zur Aggregation und zur Bildung von Proteinmultimeren. Im Falle reduzierbarer Multimere kann dies auf nicht
25 beabsichtigte intermolekulare DisulfidbrOckenbildung durch eine Interaktion
zwischen sich annahemden MolekOlteilen zurackgefCihrt werden. Auch
kommen hydrophobe Wechselwirkungen und die damit verbundene
Bildung nichtreduzierbarer Multimere in Betracht. Weiterhin kommt es zu Deamidierungsreaktionen, die nachfolgend zu Proteinabbaureaktionen
30 fahren.

WO 031007988 PCTIEP02/06696

Infolge der genannten Aggregationsneigung kommt as bei Lagerung von Antik6rperi6sungen zu Produktausfgillungen, so class eine reproduzierbare Entnahme aus dam die 1-6sung enthaltenclen Behaltnis in Frage gestellt ist.
Hinzu kommt, class as bei parenteraler Applikation partikelhaltiger 1-6sung
5 zu Embolien kommen kann. Das hat zur Folge, class eine reproduzierbare
Verabreichung der jeweils erforderlichen Dosis an den Patienten nicht
gewAhrleistet ist und die Applikation nicht mit der erforderlichen Sicherheit
erfolgen kann. Durch Filtration vor Injektion k6nnen die Aggregate zwar zurCickgehalten warden. Dieses Verfahren beinhaltet aber einen
10 zus;§tzlichen Schritt und ist daher aufwendig und for die klinische Praxis
wenig geeignet. Auch verbleibt das Problem der Dosisreproduzierbarkeft
ungel6st, da jeweils ein unbekannter Anteil an Antik6rpern aus der 1-6sung abgetrennt vArd und Partikelbildung nach Filtration weiterhin ein
Sicherheitsrisiko darstellt.
15

Ein gebrauchliches Verfahren zur Stabillsierung von monoklonalen Antik6rpern ist die Gefriertrocknung von I-Osungen, die Antik6rper sovile Hilfsstoffe enthalten. Lyophilisation ist jedoch sehr zeit- und
energieautwendig und clarnit teuer. Auch muss das Lyophilisat vor
20 Verabreichung erst rekonstituiert warden.

EP 0 073 371 beschreibt intraven6s verabreichbare Zusammensetzungen mit Immunglobulinen die zur Stabilisierung einen pH-Wert von 3,5 bis 5,0
aufweisen. Derart niedrige pH-Werte f0hren aber zu unerwOnschten
25 Unvertraglichkeitsreaktionen an der Injektionsstelle.

US 6,171,586 131 offenbart die Verwendung von einem Acetatpuffer pH
4,48 bis 5,5, einem Surfactant und einem Polyol in einer flOssigen
Formulierung von Antik6rpem, wobei NaCl zur Isotonisierung
30 ausgeschlossen ist. Aufgrund des niedrigen pH-Wertes sowie der
fehlenden Isotonisierung kann as ebenfalls zu Unvertraglichkeftsreaktionen
an der Injektionsstelle kommen.

WO 03/007988 PCT/EP02/06696

Als Beispiele weiterer Formulierungen mit speziellen Antik6rpern seien an
dieser Stelle EP 0 280 358, EP 0 170 983 und US 5,945,098 genannt.

5 Hiervon beschreibt EP 0 280 358 den Zusatz von Dextran zu einer
Antik6rperl6sung zur Stabilisierung gegen bestimmte Hormone, wobei eine
StabilitAt Ober neun Monate errelcht wurde.

EP 0 170 983 beschreibt die Stabilisierung elnes thermolabilen
10 monoklonalen Antik6rpers durch Erhitzen zusammen mit hydrolysiertem
Ovalburnin, wodurch der Antik6rper nach 7 Tagen Lagerung bei 450C noch
stabil war. Der Zusatz von Proteinen anderer Species zu verabreichbaren Formulierungen, die zur parenteralen Verabrelchung vorgesehen sind, sind
aufgrund der hiermit verbundenen Problematik, insbesondere deren
15 m6glichen Antigenitfit, aber unerwOnscht.

FT"I

US 5,945,098 offenbart die Verwenclung von Glycin, Polysorbat 80 und Polyethylenglycol zur Stabilislerung einer flOssigen Formulierung von
Immunglobulin G.

Es war Aufgabe der Erfinclung speziell fOr Cetuximabe eine zur
parenteralen Verabreichung geeignete flOssige Formullerung zu finden, die gut vertrdglich ist und bei Lagerung bei Raumtemperatur Ober minclestens ein Jahr stabil ist. Die Formulierung solite einfach aufgebaut sein und keine
25 aus toxikologischer Sicht beclenklichen Hilfsstoffe enthalten.

Oberraschenderweise konnte eine diesen Anforderungen entsprechencle
Formulierung mit einer 1-6sung gefunden werden, die neben Cetuximabo
einen Phosphatpuffer im Bereich von cirka pH 6 bis cirka pH 8 sowie ein
30 Polyoxyethylensorbftan-Feftsgureester enthilit. Gegenstand der
vorliegenden Erfinclung ist daher eine stabile flOssige pharmazeutische Zusammensetzung, die einen Phosphatpuffer im Bereich von pH 6 bis pH

XII44

WO 03/007988 PCT/EP02/06696

8 sowie einen Polyoxyethylensorbftan-Feftsikureester enthalt. Bevorzugt
liegt der pH-Wert im Bereich von 6,5 bis 7,5, besonders bevorzugt ist ein
pH-Wert von cirka 7,2.

5 Als Phosphatpuffer einsetzbar sind L6sungen der Mono- und/oder Di-
Natrium- und Kaliumsalze der Phosphorsdure, wie
Dinatriurnhydrogenphosphat oder Kaliumdihydrogenphosphat, sowie
Mischungen der Natrium- und Kallurnsalze, We beispielsweise Mischungen
aus Dinatriumhydrogenphosphat und Kaliumdihydrogenphosphat. Der
10 Phosphatpuffer kann in der erfindungsgernMen Formulierung in einern
Konzentrationsbereich von 2 mM bis 100 mM enthalten sein. Bevorzugt ist
ein Konzentrationsbereich von 5 mM bis 20 mM, besonders bevorzugt sind
cirka 10 mM.

15 Cetuximabo kann in der erfindungsgernAgen Formulierung in einer
Konzentration von 0,1 mg/ml bis 25 mg/ml enthalten sein. Bevorzugt sind 2
mg/ml bis 10 mg/ml, besonders bevorzugt cirka 5 mg/ml enthalten.

Als Polyethylen-Sorbitan-Feftsilureester sind auch unter dern
20 Warenzeichen Tween bekannt. In der erfindungsgernMen Formulierung
verwendbar sind insbesondere Polyoxyethylen(20)-sorbftanmonolaurat, Polyoxyethylen(20?sorbftanmonopalmkat und Polyoxyethylen(20)- sorbitanmonostearat. Bevorzugt sind Polyoxyethylen(20)- sorbitanmonolaurat und Polyoxyethylen(20)-sorbkanmonooleat, hiervon
25 besonders bevorzugt ist Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat. Die
Polyethylen-Sorbftan-Fettsdureester k6nnen in der Formulierung in einer Konzentration von 0,001 % bis 1,0 % enthalten sein. Bevorzugt sind 0,005
% bis 0,1 %, besonders bevorzugt cirka 0,01 % enthalten.

30 Vorteilhaft enthAlt die erfindungsgemdrie Formulierung zusatzlich ein
Isotonisierungsmiftel, bevorzugt ein physiologisch vertrAgliches Sa1z, wie beispielsweise Natriumchlorid oder Kaliumchlorid, oder ein physiologisch

WO 03/007988 PCT/EP02/06696

vertragliches Polyol, wie beispielsweise Glucose oder Glycerin, in einer zur Isotonisierung erforderlichen Konzentration. Gegenstand der Effindung ist daher eine flassige Formulierung enthaltend Cetuximae, einen
Phosphatpuffer im Bereich von cirka pH 6 bis cirka pH 8, einen Polyoxyethylensorbitan-Feftsilureester sovAe ein Isotonisierungsmittel in
einer zur Isotonisierung erforderlichen Konzentration. Bevorzugt enthalt die Formulierung Natriumchlorid als Isotonisierungsmittel.

Nach einer besonders vortellhaften AusfUhrungsform der Erfindung enthalt
10 die flOssige Formulierung cirka 5mg/ml Cetuximabe, cirka 10 mM
Phosphatpuffer mit einern pH-Wert von cirka 7,2, cirka 145 mM
Natriumchlorld sowie cirka 0,01 % Polyoxyethylen(20)-sorbftanmonooleat.

Die erfindungsgemAge Formulierung kann hergestellt werden, indern einer
15 Cetuximabe enthaltenden 1-6sung die genannten Inhaltsstoffe zugefOgt
werden. Zweckmdgigerweise wird hierzu einer 1-6sung mit einer definierten Konzentration an CetuximabP, wie sie bei dessen Herstellung gewonnen
wird, mit definierten Volumina an Stamml6sungen, die die genannten
weiteren Inhaltsstoffe in definierter Konzentration enthalten, versetzt und
20 und gegebenenfalls mit Wasser auf die vorberechnete Konzentration
verd(Innt. Alternativ k6nnen die Inhaltsstoffe der Cetuximal? enthaltenden Ausgangsl6sung auch als Feststoffe zugesetzt werden. Liegt Cetuximal?
als Feststoff, beispielsweise als Lyophilisat, vor, kann die
erfindungsgemdBe Formulierung hergestellt werden, indern Cetuximabe
25 zundchst in Wasser oder einer einen oder mehrere der weiteren
Inhaltsstoffe enthaftenden wAssrigen 1-6sung gel6st und anschlieBend mit
den jeweils erforderlichen Mengen an die weiteren Inhaltsstoffe
enthaltenden Stamml6sungen, mit den weiteren Inhaltsstoffen in fester
Form undloder Wasser versetzt werden. ZweckmaBigerweise kann
30 Cetuximal? auch direkt in einer alle welteren Inhaltsstoffe enthaftenden
1-6sung gel6st werden.

WO 03/007988 PCT/EP02/06696
6

Vorteilhaft kann einer oder mehrere der in der erfindungsgemABen
Formulierung enthaftenen Inhaltsstoffe bereits wahrend oder zurn Schluss
des Herstellungsverfahrens von Cetuximab@ zugegeben werden, Bevorzugt
kann dies dadurch erfolgen, indem Cetu)dmal? im letzten Schritt der nach
5 seiner Herstellung erfolgenden Aufreinigung direkt in einer einen, mehrere
oder alle weiteren Inhaltsstoffe enthaltenden wassrigen L6sung gel6st %vird.
Dann mUssen zur Herstellung der Formulierung die jeweiligen weiteren
Inhaltsstoff/e nur noch in jeweils geringerer Menge undloder gar nicht
zugesetzt werden. Besonders bevorzugt ist, wenn der jeweilige Inhaltsstoff
10 im letzten Schritt der nach seiner Herstellung erfolgenden Aufreinigung
direkt in einer alle weiteren Inhaltsstoffe enthaltenden wAssrigen L6sung
gel6st wird, so dass die erfindungsgemaBe Formulierung direkt erhalten
mArd.

15 Die Beispiele, ohne darauf beschrAnkt zu sein, erlikutem die Erfindung.

Beispiel 1:

20 WAssrige L6sung enthaltend:
5 mg/ml CetuximabP
10 mM Natriumphosphatpuffer pH 7,2
45 mM Natriumchlorid

25

0,01 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbkanmonooleat.

Die Herstellung erfolgte durch Mischung definierter Volumina von die jeweiligen Inhaltsstoffe in definierter Konzentration enthaltenden wAssrigen L6sungen. Folgende L6sungen wurden verwendet:

30 L6sung A (Wirkstoffi6sung) enthaltend:
9,7 mg/ml Cetuximabe

74
WO 03/007988 PCT/EP02/06696
7

10 mM Natriumphosphatpuffer pH 7,2 (bestehend aus 2,07 g/l Dinatriumhydrogenphosphat-7-hydrat und 0,31 gA Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat)
145 mM Natriumchlorid.

5 (Die 1-6sung wurde erhalten, indern der Wirkstoff im letzten Schritt der nach
clessen Herstellung erfolgenden chromatographischen Wirkstoffaufreinigung mit 1-6sung B von der Sgiule eluiert wurcle.)

1-6sung B (Puffer/Saiz-L6sung):
10 entspricht 1-6sung A, enthAltjecloch kein Wirkstoff.

Ldsung C (Polyoxyethylensorbitan-Feftsdureester-L6sung):
entspricht 1-6sung B, enthAltjecloch zusAtzlich 1 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat.

Zur Herstellung der effindungsgemABen Formulierung wurden 10 ml
1-6sung A, 9,8 ml 1-6sung B und 0,2 ml 1-6sung C miteinander vereinigt.

Die zubereitete 1-6sung wurde vor der Abf0ilung mit einern Sterilfilter
20 filtriert. Die Vials wurden mit einer Pipefte mit je 2 ml 1-6sung beffillt.
AnschlielIend wurden die Vials mit Stopfen verschlossen und geb6rdelt.

Beispiel 2 (Vergielchsformulierung)
25 WAssrige 1-6sung enthattend:
5 mg/ml Cetuximae

30

10 mM Natriumphosphatpuffer pH 7,2
145 mM Natriumchlorid

Zur Herstellung der Vergleichsformulierung wurden jewells 10 ml der in Beispiel I beschriebenen 1-6sungen A und B miteinander vereinigt.

4

WO 03/007988
8

Beispiel 3

5 Wassrige Losung enthaltend:
2 mg/ml Cetuximabe
0,1 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonolaurat
20 mM Dinatriumhydrogenphosphat
5 Gew.-% Glucose
10

PCT/EP02/06696

Die Herstellung erfolgte durch Mischung definierter Volumina von die jeweiligen Inhaltsstoffe in definierter Konzentration enthaltenden wassrigen 1-6sungen. Folgende 1-6sungen wurden verwendet:

15 1-6sung A:
WAssrige 1-6sung enthaltend:
4 mg/ml CetuximaO

20

20 mM Dinatriumhydrogenphosphat

(Die 1-6sung wurde erhalten, indern der VVirkstoff im letzten Schritt der nach
dessen Herstellung erfolgenden chromatographischen Wirkstoffaufreinigung mit 1-6sung B von der Sgule eluiert wurde.)

25 1-6sung B (Polyoxyethylensorbitan-Feftsdureester-Glucose-L6sung):
0,2 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonolaurat
10 Gew.-% Glucose
20 mM Dinatriurnhydrogenphosphat
Zur Herstellung wurden 10 ml 1-6sung A und 10 ml 1-6sung B miteinander
30 vereinigt.

5

WO 03/007988 PCT[EP02/06696

Die zubereftete 1-6sung wurde vor der AbfUllung mit einem Sterilfilter
filtriert. Die Vials wurden mit einer Pipette mit je 2 ml 1-6sung bef011t.
AnschlieRend wurden die Vials mit Stopfen verschlossen und geb6rdelt.

Beispiel 4

Die Stabilit;§t der effinclungsgemaBen Formulierung wurde in einern
10 Stresstest geprOft. Hierzu wurden Vials enthaltend die 1-6sung gemas
Beispiel 1 sowle zu Vergleichszwecken Vials enthaltend 1-6sung gemda
Beispiel 2 bei 400C und 75% relativer Luftfeuchte eingelagert. Vor
Einlagerung sovile nach definierten Lagerzeiten wurden jeweils 3 Vials
visuell bei direlcter Anstrahlung mit einer Kaltlichtcluelle beurteilt und die
15 Absorption der 1-6sungen bei 350 und 550 nm bestimmt, die ein Mail fOr
die Trabung darstelft. Weiterhin wurden jeweils 3 Vials entnommen und
hinsichtlich des Gehaltes an Cetuximabe und Zersetzungsprodukten mittels HPLC-Gelfiltration untersucht.

20 Bei der Gelfiftrations-HPLC wurde Phosphatpuffer pH 7,2 als Fliessmittel
eingesetzt. Saule: Toso Haas TSKgel G 3000 SWXL (7,8 mm ID, 30 cm
I-Ange), Flullrate: 0,5 ml/min. Die Detektion erfolgte bei 280 nm.

Die Ergebnisse der Stabilitfitsuntersuchungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

25

WO 03/007988
10

Tabelle 1

PCT/EP02/06696

PrOfungs Lage- Cetu)d Neben- Zerset- TrObung TrObung visuel-
-16sung rung -mab zonen zungs- beil= beik= le Beur-

IWO- N 1%] produkte 350 nm 550 nm teilung
chen] N
Beispiel 0 99,72 0,11 0,17 0,0128 0,0016 klar
I

Belspiel 4 98,60 0,84 0,56 0,0200 0,0022 klar
1

Beispiel 8 96,49 1,30 2,21 0,0280 0,0033 klar

Beispiel 0 99,69 0,15 0,16 0,0130 0,0021 klar
2

Beispiel 4 92,00 7,38 0,62 0,0232 0,0047 kleine
2 Partikel

Die Ergebnisse zeigen deutlich, class die erfindungsgemgfie Formulierung gegen0ber der Vergleichsl6sung eine deutlich erh6hte Stabilitat aufweist.

0 Atl?61

WO 03/007988
11

PatentansprOche

PCT/EP02/06696

1. FlOssige pharmazeutische Formulierung enthaltend Cetuximabe, einen
Phosphatpuffer pH 6 bis pH 8 sowie einen Polyoxyethylensorbitan-
5 Feftsdureester

10

2. Flossige pharmazeutische Formulierung gemAB Anspruch 1, dadurch
gekennzelchnet, dass these einen pH-Wert von pH 6,5 bis pH 7,5
aufweist

3. Flassige pharmazeutische Formulierung gemAB Anspruch 2, dadurch
gekennzeichnet, dass these einen pH-Wert von cirka pH 7,2 aufweist

4. FlOssige pharmazeutische Formulierung gernAR einern oder mehreren
15 der AnsprUche I bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der
Phosphatpuffer in einer Konzentration von 2 mM bis 100 mM enthalten
ist

5. Flassige pharmazeutische Formulierung gernAll Anspruch 4, dadurch
20 gekennzeichnet, dass der Phosphatpuffer in einer Konzentration von 5
mM bis 20 mM, vorzugsweise 10 mM, enthalten ist

6. Flassige pharmazeutische Formulierung gemAB einern oder mehreren
der Ansprache 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als
25 Poiyoxyethylensorbkan-FeftsLIureester Polyoxyethylen(20)-
sorbitanmonooleat oder Polyoxyethylen(20)-sorbftanmonolaurat
enthalten ist

7. FlOssige pharmazeutische Formulierung gernAS einern oder mehreren
30 der AnsprOche 1 bis 6, cladurch gekennzeichnet, dass der
Polyoxyethylensorbitan-Feftsdureester in einer Konzentration von 0,005

WO 03/007988 PCT/EP02/06696
12

% bis 0,1 %, insbesondere in einer Konzentration von. cirka 0,01 %
enthalten ist

8. Flassige pharmazeutische Formulierung gemall einem oder mehreren
5 der AnsprOche I bis 7, dadurch gekennzeichnet, class weiterhin ein
Isotonisierungsmittel in einer zur Isotonisierung erforderlichen
Konzentration enthalten ist

9. FlOssige pharmazeutische Formulierung gemAR Anspruch 8, dadurch
10 gekennzeichnet, dass Natriumchlorid als lsotonisierungsmiftel enthalten

ist

10. Flassige pharmazeutische Formulierung gemAB einern oder mehreren
der Ansprache 1 bis 9, cladurch gekennzeichnet, class these cirka
15 5mg/ml CetuximaV, cirka 10 mM Phosphatpuffer mit einern pH-Wert
von cirka 7,2, cirka 145 mM Natriumchlorid sowie cirka 0,01 % Polyoxyethylen(20)-sorbftanmonooleat enthAlt

/116?
US 20050220786A1

(,q) United States
(,2) Patent Application Publication (1o) Pub. No.: US 2005/0220786 Al
Mahler et al. (43) Pub. Date: 0& 6, 2005

(54) INOPHILISED PREPARATION COMPRISING
ANTIBODIES AGAINST THE EFG
RECEPTOR

(75) Inventors: Hanns-Chtistian Mahler, Wiesbaden
(DE); Hans-Peter Zobel, Florsheirn
(DE); Robert Mueller, Darmstadt
(DE); Christlane Bachmann, Goldbach
(DE); Udo Haas, Darmstadt (DE);
Ulrike Altenburger, Weil am Rhein
(DE); Ludwig Krueger, Aschaffenburg
(DE); Margarete Krueger, legal
representative, Aschaffenburg (DE)

Correspondence Address:
MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN,
P.C.
2200 CLARENDON BLVD.
SUITE 1400

ARLINGTON, VA 22201 (US)

(73) Assignee: Merck Patent GmbH, Darmstadt State
(DE)

(21) Appl. No.: 10/4",569

(22) PCI’Filed: Nov.25,2002

(86) PCr No.: PCT/EP02/13223

(30) Foreign Application Priority Data

Dec. 21, 2(X)l (DE)..................................... 101 63459.5

Publication Classification

(51) Int. Cl:.................. A61K 39/395; A61K 31/7008;
A61K 31/7012

(52) U.S. Cl............................. 424/141.1; 514/53; 514/62

(57) ABSTRACT

The invention relates to a lyophilised pharmaceutical prcpa-ration comprising an antibody against the endothelial growth factor receptor (EGF receptor). The preparation has increased storage stability, even at elevated temperatures, and, after reconstitution, can be used parenterally for the treatment of turnours.

0

4

LU
0

BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND

DEUTSCHES

PATENT- UND

MARKENAMT

@ Offenlegungsschrift @ ln,. C1.7:
DE 10163 459 A I A 61 K 39/395

@ Aktenzeichen: 10163459.5 L0
@ Anmeldetag: 21.12.2001
@ Offenlegungstag: 3. 7.2003

LU
0

(D Anmelder:

Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

@ Erfinder:

Zobel, Hans-Peter, Dr., 65439 F16rsheim, DE; M011er, Robert, 64289 Darmstadt, DE; Bachmann, Christine,
Dr., 63773 Goldbach, DE; KrUger, Ludwig, 63741 Aschaffenburg, DE; Martini-Marr, Ulrike, Dr., 64319 Pfungstadt, DE; Mahler, Hanns-Christian, Dr., 65205 Wiesbaden, DE

Die folgenden Angaben sind don vorn Annielder eingerelchten Unteriagen entnornmen Lyophilisierte Zubereitung enthaltend Antik6rper gegen EGF-Rezeptor Die Erfindung betrifft eine lyophilisierte pharmazeuti-
sche Zuberaitung, enthaltend einen AntiOrper gegen den
Rezaptor des endothelialen Wachstumsfaktors (EGF-Re-
zeptor). Die Zubereltung waist sine erh6hte Lagerstabili-
t5t such bei erh6hten Temperaturen auf und kann nach
Rekonstitution parenteral zur Behandlung von Tumoran verwendel warden.

BUNDESDRUCKEREI 05.03 103270/581/1 0?1

DE 10163 459 A I

Beschreibung

[0001] Die vorliegendeErfindungbetriffleine stabUelyophUisiertepharmazeutischeZubereitung enthaltendeinen An-tik6rper, die gegen den Rezeptor des epidermalen Wachsturnsfaktors (EGFR) gerichtet ist und deren Herstellung.
5 [00021 In verschiedenen in vitro und in vivo Studien konnte gezeigt werden, dass die Blockade des EGFR durch Anti-
k6rper auf unterschiedlichen Ebenen gegen Tuniore wirkt, beispielsweise durch Hemmung der KrebszeUproliferation, Verringerung der turnorvermittelten Angiogenese, Tnduktion der Krebszellapoptose und VerstUrkung der toxischen Wir-kungen der Strahlentherapic und der herk6mmlichen Chernotherapic.
10003] MAB c225 (CetuximabO) ist ein klinisch erprobter Antik6rper, der an den EGF-Rezeptor bindet. CetuximabO
to ist ein chim!irer Antikdrper, dessen variable Regionen murinen und dessen konstante Regionen hUmanen Ursprungs sind,
und wurde erstmals von Naramura et al., Cancer Immunol Immunotherapy 1993, 37: 343-349 sowie in WO 96/40210 Al beschrieben.

[00041 MAB 425 ist ein urspriinglich muriner auf Tuntor-Zellen iiberexprimierter Antikbrper, der gegen den E(37FR, insbesondere von A431 Carcinoma-Zellen, gerichtet ist. Seine humanisierten und chimdren Formen sind z. B. aus
is EP 0 531472 A1; Kettleborough et al., Protein Engineering 1991, 4: 773-783; Bier ef al., Cancer Chernother Pharmacol
2001, 47: 519-524; Bier et al., Cancer Immunol Immunother 1998, 46: 167-173 bekannt. EMD 72000 ist dabei ein in der klinischen Phase VIT befindlicher Antikbrper (h425), dessen konstanter Bereich sich aus einer x und einer humanenyL I -
Kette zusarnmensetzt.

[0005] Humane anti-EGFR-Antik6rper k6nnen nach der XenoMouse-Technologie bereitgestellt werden, wie beschrie-
2o ben in WO 91/10741 Al, WO 94/02602 Al, WO 96/33735 Al. Ein gem.5B dieser Technologie hergestellter spezieller in
der klinischen Erprobung befindlicher Antikarper ist ABX-EGF (Abgenix, Crit Rev Oncol Hematol 2001, 38: 17-23; Cancer Research 1999, 59: 1236-43).
[00061 Weiteregegen den FGFR gerichicteAnlik6rpersind z. B. beschrieben inFP 0 586 002 Bl sowiein JNatl Can-cer Inst 1993, 85: 27 33 (MAB 528).
25 [00071 Wie andere Antik6rper werden auch die EGI-R-Antik6rper zur therapeutischen Anwendung parenteral als U-
sung appliziert. Ein besonderes Problem von Lbsungen mit diesen Antik6rpern ist deren Neigung zur Aggregation und zur Bildung von Proteinmultimeren. Im Falle reduzierbarer Multimere kann dies auf nicht beabsichtigte intermotekulare DisulfidbrOckenbildung durch cine Interaktion zwischen sich arindherriden MoIckUlteilen zurilckgcf’tihrt werden. Auch kommen hydrophobe Wechselwirkungen und die damit verbundene Bildung nichtreduzierbarer Multimere in Betracht.
30 Weiterhin kommt es zu Deamidierungsreaktionen, die nachfolgend zu Proteinabbaureaktionen fUhren. Die beschriebe-
nen Denaturierungsreaktionen treten besonders bei Lagerung bei erh6hter Temperatur auf oder bei Scherbeanspruchung, wie sie beispielweise beim. Transport auftritt. Insgesaint sind Ussige Zubereitungen daher als Arzneiform fbr die breite Anwendung weniger geeignet.
[0008] Ein gebrauchliches Verfahren zur Stabilisierung von Antikbrpern ist die Gefriertrocknung von Lbsungen, die
35 Antikbrper sowie Hilfsstoffe enthalten. Durch Entfernung des Wasser wird die Bildung von Zersetzungsprodukten und
Aggregaten reduziert (Hsu et al., Dev. Biol. Stand. 1991, 74: 255-267 und Pikal et al., Dev, Biol. Stand, 1991, 74: 21-27).
[00091 WO 93/00807 AI beschreibt Iyophilisierte Zubereitungen von Proteinen, die zur Stabilisicrung Polyethylen-glycole und cincri Zucker enthalten. Polyethylenglycole sindjedoch toxikologisch nicht unbedenklich und sollten claher
40 in Arzneimitteln, insbesondere werm sie zur parenteralen Verabreichung vorgesehen sind, wenn m6glich vermieden wer-
den.

[00101 WO 98/22136 A2 offenbart eine Iyophilisierte Zubereitung enthaltend einen Antik6rper? einen Zucker oder Aminozucker, eine Aminosdure und ein Tensid. Zwar wird die Zubereitung ftir Antik6rper im allgerneirien beansprucht, als Ausflihrungsbeispiel offenbart sindjedoch nur Zuhcrcitungen mit monoklonalen Antik6rpern, die gegen den Hepati-
45 tis B-Virus (AK HBV) gerichtet sind, sowie jeweils eine Zubereitung mit einem. Antik6rper gegen L-Selektin (Anti-L-
Selektin) und einem Antik6rper gegen den Anti-L-Nerve-Growth-Factor-Rezeptor (Anti-L-NG14R). Wiffirend die Zube-reitungen mit AK HBV und Anti-L-Selektin aus L6sungen mit einer Antik6rperkonzentration von maximal 8 mg/ml bzw. 7 mg/ml hergestelit wurden, wurde die Zubereitung rnit dem gegen den Wachstumsfaktor gerichteten Antik6rper Anti-T?NGFR bei ansonsten identischer quafiLativer und quantitativer Zusammensetyung der HilfssLoffe aus einer T.6-
50 sung mit nur 0,25 mg/ml Antik6rper hergestellt. Obwohl die Zubereitung mit Anti-L-NGFR damit einen mehr als 20-
fach geringeren Antik6rperanteil enthdIt und daher auch eine entsprechend geringere Menge an Abbauprodukten zu er-warten ist, werden im Gegensatz zu den Zubereitungen mit den anderen Antik6rpern keine Stabilitiitsdaten offenbart. [00111 Es war Aufgabe der vorliegenden Erfindung eine stabilisierte Zubereitung ffir die gegen den EGFR gerichtete Antik8rper zur VerfUgung zu stellen. Die Zubereitung sollte kcine toxikologisch bedenklichen Hilfsstoffe enthalten, un-
55 tcr crh6hten Stressbedingungen, wic erh6hter Temperatur und Luftfeuchtigkcit, fiber hingere Zeit stabil. scin und mit ci-
nern wdssrigen L45sungstnittel zu einer applikationsfertigen L45sung mit hohem Wirkstoffanteil rekonstituierbar sein.
[0012] 10berraschenderweise konnte eine diesen Anforderungen entsprechende Zubereitung zur VerfUgung gestellt
werden, indern eine w?ssrige L6sung, die neben einem dieser anti-EGFR-Antik6rper einen Zucker oder einem Amino-zucker, eine AminosAure und ein Tensid enth5lt, gefriergetrocknet wird. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist da-
60 her cine stabile lyophilisicrte Zubercitung von mono- oder polyklonalen Antik6rpem, crithaltend cincri Zucker oder ci-
nen Andnozucker, eine Aminosdure und ein Tensid, dadurch gekennzeichnet, dass der Antik6rper ein gegen den Re-zeptor des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR) gerichteter Antik6rper ist.
[00131 Als Antikbrperenthalten sein kannjedergegen den epidermalenWachstumsfaktorgerichteterAntik6rper, ins-besondere die eingangs genannten murinen, humanisierten und chim5ren Antik6rper sowie die mittels der genamiten Xe-
65 noMouse-Technologie hergestellten und herstellbaren humanen anti-EGFR-Antik6rper. Bevorzugt ist in der erfindungs-
gemUen Zubereitung als gegen den EGFR gerichteter Antik6rper Cetuximab@ oder EMD 720W bzw. eines der diesen entsprechenden murinen, humanisierten oder chimdre Antikbrperanaloga. Besonders bevorzugt sind Zubereitungen, die Cetuximabs oder FAM 72000 als Antik6rper enthalten.

DE 10163 459 A 1

[00141 Die erfindungsgemaSe Zubereitung ist physiologisch gut vertriiglich, leicht herstellbar, exakt dosierbar und fiber die Dauer der Lagerung und bei mchrfachen Finfrier- und Auftauvorgiingen hinsichtfich Gehalt, 7ersetz.ungspro-dukten und Aggregaten stabil. Sie kann bei KiIhIschranktemperatur (2-80Q und bei Raurntemperatur (23-27’C, 60% re-lative Luftfeuchtigkeit (r. F.)) tiber einen Zeitraum von mindestens drei Monaten bis zu einern Zeitraum von einern his
zwei Jahren stabil gelagert werden. Uberraschenderweise ist die erfindungsgemdOe Zubereitung auch bei h8heren Tem- 5
peraturen und Luftfeuchtigkeiten, beispielsweise bei einer Temperatur von 40*C und 75% relativer Luftfeuchtigkeit Ober den genannten 7eitraum stabil lagerbar.
[00151 Die lyophilisicrtc Zubercitung kann in cinfacher Weise durch Zugabc eines wassrigen Usungsmittels, bei-spielsweise Wasser fdr Injektionszwecke oder einer isotonischen wdssrigen L6sung, zu einer applikationsfertigen L6-
sung rekonstituiert werden, die keine sichtbaren Partikeln aufweist. Die rekonstituierte L6sung ist fiber einen Zeitraum io
von etwa 5 Tagen stabil, wird aber besonders bevorzugt innerhalb von vier Stunden appliziert.
[00161 Vorteilhaft k6nnen aus der erfindungsgemgen Zubereitung durch Rekonstitution mit w5ssrigen L6sungsmit-
teln antik6rperhaltige Usungen rnit einem pH-Wert von 5 his 8, bevorzugt mit einem pH-Wert von 6,0 bis 7,4, besonders bevorzugt mit einem pH-Wert von cirka 7,2 und einer Osmolalitdt von 250 his 350 mOsmoVkg hergestent werden. Die
rekonstituierte Zubereitung kann sornit weitgehend schmerzfrei intraven6s, intraarteriell und auch subkutan direkt ver- 15
abreicht werden. Daneben kann die Zubereitung auch Infusionsl6sungen, wie z. B. Glukosel6sung, isotonische Koch-salzibsung oder Ringerldsung, die auch weitere Wirkstoffe enthalten k6nnen, zugesetzL werden, so dass auch grNere Wirkstoffmengen appliziert werden k6nnen.
[0017] Gem5B einer bevorzugten AusfUhrungsform der Erfindung besteht die Iyophilisierte pharmazeutische Zuberei-
tung im wesentlichen aus einem Antikbrper, einem Zucker oder Arninozucker, einer Aminosdure, einern Puffer und ei- 20
nem Tensid.

[0018] Die errindungsgemdBe ZubereiLung erm6glicht die Herstellung von Antikkirperl6sungen, die in ihrer Konzen-
tration den klinischen Fxfordemissen angepasst sind. Bevorzugt sind Antik6rperl6sungen mit einer Antikbrperkonzen-tration von ca. 0,5 bis 25 mg/ml, besonders bevorzugt sind 5 bis 20 mg/ml, ganz besonders bevorzugt sind 10 his
15 mg/ml. Die erfindungsgemMe Zubereitung crin6glicht sornit die Herstellung von applikationsfertigen Zubereitungen 25
mit deutlich h6herer Antik6rperkonzentration als dies fUr die Zubereitungen von WO 98/22136 A2 beschrieben ist.
[0019] In der erfindungsgem0en Zubereitung k6nnen als Zucker Mono-, Di- oder Trisaccharide eingesetzt werden.
Beispielhaft gcnannt scien als Monosaccharide Glucose, Mannose, Galactose, Fructose und Sorbosc, als Disaccharide Saccharose, Lactose, Maltose oder’Rehalose und als Trisaccharid Raffinose. Bevorzugt sind Saccharose, Lactose, Mal-
tose oder’Frehalose enthalten, besonders bevorzugt ist Saccharose. 30
[00201 Ebenso k6nnen Arninozucker enthalten sein, d. h. Monosaccharide, die anstefle ciner Hydroxygruppe eine pri-
m5re, sekund?re oder tertAre Amino- oder eine acylierte Arninogruppe (-NH-CO-R) besitzen. Erfindungsgemu beson-ders bevor/.ugt sind hierbei Glucosamin, N-Methylglucosamin, Galactosarnin und Neuraminsdure.
[00211 Der enthaltene Zucker/Andnozucker liegt in der erfindungsgemdBen Zubereitung in einer Menge vor, dass die-
ser nach Rekonstitution mit der vorgesehenen Volumen an L6sungsn-dttel in der erhaltenen Ldsung in einer Konzentra- 35
tion von cirka. 1 bis 200 mg/ml vorliegt. Bevorzugt liegt der Zucker in der rekonstituierten Usung in einer Konzentration von 30 his 65 mg/ml vor.
[00221 Als erfindungsgcmgB verwendete Aminosduren kommen basische Aminosduren in Frage, wie beispielsweise
Arginin, Histidin, Ornithin, Lysin u. a., wobei die AminosAumn vort.ugsweise in Form ihrcr anorganischen Salze (vor-
teilhaft in Form der Salzsiiuresalze, d. h. als Arninosdurehydrochloride) eingesetzt werden. FUr den Fall, dass die freien 4o
Aminosduren eingesetzt werden, erfolgt die Einstellung des gewUnschten pH-Wertes durch Zugabe einer geeigneten physiologisch vertr5glichen Puffersubstanz, wie z. B. einer organischen oder anorganischen Sdure wie Citronensdure und Phosphors§ure, Schwefels5ure, Essigsaure, Arneisensdure oder deren Salze. Bevorzugt sind Citrate und Phosphate,
mit denen besonders stabile Lyophilisate erhalten werden.
[0023] Als Aminosduren bevorzugt sind Arginin, Lysin oder Ornithin. Daneben k6nnen auch saure Aminosduren, wie 4s
z. B. Glutaminsdure und Asparagins!iure, oder neutrale Arninosiiuren, wie z. B. Isoleucin, Leucin und Alanin, bzw. aro-matische Aminosduren, wie z. B. Phenylalanin, lyrosin oder T?yptophan, Verwendung finden, Der Arninosduregehalt in der erfindungsgem0en Zubereitung bettligt 1 his 100 mg/ml, bevorzugt I bis 50 mg/ml, besonders bevorzugt sind 3-30 mg/ml Oeweils bezngen auf die rekonstituierte Lbsung).
[0024] Als Tenside einsetzbar sind alle in pharmazeutischen Zubereitungen fiblicherweise verwendeten Tenside, vor- 50
zugsweise Polysorbate und Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Polymere. Besonders bevorzugt sind Polyoxyethylen(20)- sorbitanmonolaurat und Polyoxyethylen(20)-sorbitamnonooleat. ErfindungsgemO ist in der Zubereitung 0,001 bis
I Gew.-%, bevorzugt 0,005 bis 0,1 Gew.-% und besonders bevorzugt cirka 0,01 Gew.-% enthalten Oeweils bezogen auf die rekonstituierLe Lbsung).
[00251 Soweit die erfindungsgemaBe Zubercitung Puffer enthalten sind, k6nnen hicrfdr grundsAtzlich alle phySiOlo- 55
gisch vertrAglichen Substanzen eingesetzt werden, die zur Hinstellung des gewijnschten pH-Wertes geeignet sind. Die Menge an Puffersubstanz wird dabei so gewdWt, dass nach Rekonstitution der Iyophilisierten Zubereitung, beispielweise mit Wasser for Injektionszwocke, die erhaltene w?ssrige L45sung eine Pufferkonzentration von 5 mmol/I bis 20 mmol/l, vorzugsweise von cirka 10 mmol/l aufweist. Als Puffer bevorzugt sind Citratpuffer oder Phosphatpuffer. Geeignete
Phosphatpuffier sind L45sungen der Mono- und/oder Di-Natrium- und Kaliumsalze der Posphorsdurc, wic Dinatriumhy- 6o
drogenphosphat oder Kaliumdihydrogenphosphat, sowie Mischungen der Natrium- und Kaliumsalze, wic beispielsweise Mischungen aus Dinatriurnhydrogenphosphat und Kaliumdihydrogenphosphat.
[00261 Soweit durch die osmotischen Eigenschaften des Antikdrpers und die zur Stabilisierung eingesetzten Hilfs-
stoffe die rekonstituierte Lbsung nicht bereits isotonisch ist, kann weiterhin ein Isotonisierungsrrdttel, bevorzugt ein phy-
siologisch vertrUgliches Salz, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumchlorid, oder ein physiologisch vertrAgliches 6s
Polyol, wie beispielsweise Glucose oder Glycerin, in einer zur Isotonisierung erforderlichen Konzentration enthalten sein.

[00271 Darliber hinaus k6nnen die erfindungsgemMen Lyophilisate weitere physiologisch vertrdgliche Hilfsstoffe, wie

DE 10163 459 A I

z. B. Antioxidantien wie Ascorbinsdure oder Clutathion, Konservierungsmittel wie Phenol, in-Cresol, Methyl- oder Pro-pylparaben, Chlorbutanol, Thiomersal oder Benzalkoniumchforid, Polyethylenglykole (PFG) wic PFG 3000, 3350, 4(X)O oder 60(X) oder Cyclodextrine wie Hydroxypropyl-f?-cyclodextrin, Sulfobutylethyl-13-cyclodextrin oder y-Cyclo-dextrin, enthalten.
s [0028] Die erfindungsgemdBe Zubereitung kann hergestellt werden, indem man eine wiissrige Zubereitung, enthaltend
Cetuximab(D oder EMD 72000 als; Wirkstoff und einen Zucker oder Aminozucker, eine Aminosdure und ein Tensid als Zusatz.stoffe sowic gegebenenfalls weitere pharmazeutische Hilfsstoffe, herstelft und die 1.6sung anschlicBend Iyophili-siert.

[0029] Die wdssrige Zubereitung kann hergestellt werden, indem man einer CetuximabO bzw. EMD 72000 enthalten-
lo den Lbsung die genamiten Hilfsstoffe zugefdgt werden. ZweckmdBigerweise wird hierzu einer L6sung mit einer defi-
nierten Konzentration an Cetuximab’D bzw. EMD 72000, wie sie bei dessen Herstellung gewonnen wird, mit definierten Volumina an Stamml6sungen, die die genannten weiteren Hilfsstoffe in definierter Konzentration enthalten, versetzt und gegebenenfalls; mit Wasser auf die vorberechnete Konzentration verdfinnt. Alternativ k6nnen die Hilfsstoffe der Cetuxi-mabs enthaltenden Ausgangsl6sung auch als Feststoffe zugesetzt werden. Liegt CetuximabO bzw. EMD 72000 als Fest-
15 stoff, beispielsweise als Lyophilisat, vor, kann die erfindungsgem5Be Zubereitung hergestellt werden, indem jeweilige
Antik6rper zunRchst in Wasser oder einer einen oder mehrere der weiteren I-Elfsstoffe enthaltenden w5ssrigen L6sung gelbst und anschlie8end mit den jeweils erforderlichen Mengen an die weiteren Hilfsstoffe enthaltenden Stamml6sun-gen, mit den weiteren Hilfsstoffen in fester Form und/oder Wasser versetzt werden. ZweckmiiBigerweise kann Cetuxi-mabO bzw. EMD 72000 auch direkt in einer alle weiteren Hilfsstoffe enthaltenden L6sung gel6st werden. Vorteilhaft
2o kann einer oder mehrere der in der erfindungsgemdBen Zubereitung enthattenen Hilfsstoffe bercits wOuend oder zum
Schluss des I Iersteilungsverfahrens des jeweiligen EGFR-Antik6rpers zugegeben werden. Bevorzugt kann dies dadurch erfolgen, indem CetuximabO bz.w. FAM 72000 im let7ten Schritt der nach seiner Herstellung erfolgenden Aufreinigung dirckt in ciner cinen, mchrere oder alle weiteren Hilfsstoffe enthaltenden Missrigen 1,6sung gelbst wird. Dann mfissen zur Herstellung der Zubereitung diejeweiligen weiteren Inhaltsstoff/e nur noch injeweils geringerer Menge und/oder gar
25 nicht zugesetzt werden. Besonders bevorzugt ist, wenn der jeweilige Inhaltsstoff im letzten Schritt der nach seiner Her-
stellung erfolgenden Aufreinigung direkt in einer alle weiteren IElfsstoffe enthaltenden wassrigen Lbsung gel6st wird,
so dass direkt die zu lyophilisierende L6sung erhalten wird.
[00301 Die den jeweiligen Antik6rper sowic die Hilfsstoffe enthaltende L6sung wird auf cinen pH-WbrL von 5 bis 8 eingestellt, sterilffltriert und gefriergetrocknet.
30 [0031] Die Beispiele, ohne darauf beschr5nkt zu sein, efflititern die Erfindung.
[0032] Soweit 10 mmolfi Natrium- bzw. Kaliumphosphatpuffer pH 7,2 eingesetzt wurde, enthielt dieser 2,07 g/I Dina-triumhydrogenphosphat-7-hydrat und 0,31 g/1 Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat bzw. 1,220 g/I Dikaliumhydro-genphosphat und 0,4050 gA Kaliumdihydrogenphosphat.

35 Beispiel. 1

Lyophilisat aus w5ssriger L6sung enthaltend:
10 mg/ml FMD 72000
10 mmol/l Kaliumphosphatpuffer pH 7,2
4o 17 mmol/l Arginin
3 Gew.-% Saccharose
0,01 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonolaurat
0,4 Gew.-% PEG 6000
[00331 Die Herstellung erfolgte durch Mischung definierter Volumina von die jeweiligen Hilfsstoffe in definierter Kon-
45 zentration enthaltenden wdssrigen L6sungen. Folgende L6sungen wurden verwendet:

Usung A (Wirkstoffl8sung) enthaltend:
20 mg/nil EMD 72000
10 mmol/I Kaliumphosphatpuffer pH 7,2
so

Lbsung B (Puffer/Salz-Lbsung):
10 mmol/I Kaliumphosphatpuffer pH 7,2
6 Gew.-% Saccharose
0,02 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonolaurat
s5 34 mmol/l Arginin
0,8 Gew.-% Polyethylenglykol 6000
[0034] Zur Herstellung der erfindungsgemdBen Zubereitung wurden gleiche Volumina L6sung A und Lbsung B mit-einander vereinigt.

[0035] Die zubereitete L6sung wurde vor der AbfUllung sterilfiltriert. Die Vials wurden mitie 2 nd Ibsung befallt. An- 60 schlieSendwurden die Vials mitStopfen. partiell. verschlossen und lyophilisicrt. Nach erfolgterGefriertrocknung wurden

die Vials verschlossen und gebbrdelt.

Beispiel 2

65 Lyophilisat aus wdssriger L6sung enthaltend:
10 mg/mI EMD 72000
10 mmol/l Kaliumphosphatpuffer pH 7,2
14 mmol/l Arginin

DE 10163 459 A I

3 Gew.-% Saccharose
0,01 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonolaurat
[00361 Die Herstellung erfolgte durch Mischung definierter Volurnina von die jeweiligen Hilfsstoffe in definierter Kon-
zentration enthaltenden w5ssrigen L6sungen. Folgencle, L6sungen wurden verwendet:

Lbsung A (Wirkstoffibsung) enthaltend:
20 ing/ml ENID 72000
10 mmol/l Kaliumphosphatpuffer pH 7,2

L8sung B (Puffer/Salz-L6sung):
10 mmol/I Kaliumphosphatpuffer p1l 7,2
6 Gew.-% Saccharose
0,02 Gew,% Polyoxyettlylen(20)-sorbitanmonolaurat
34 nunol/I Arginin
[0037] Zur Herstellung der erfindungsgemdBen Zubereitung wurden gleiche Volumina L8sung A und Ibsung B ndt-
einander vereinigt.
[00381 Die zubereitete T.8sung wurde vor der Aliffillung sterilfiltriert. Die Vials wurden mitje 20 ml Lbsung beftillt.
Anschlie8end wurden die Vials mit Stopfen partiell. verschlossen und Iyophilisiert. Nach erfolgter (jefrierLrocknung wur-den die Vials verschlossen und geb6rdelL
20

Beispiel. 3

T.yophilisat aus wiissriger TZsung enthaltend:
15 mg/mI Cetuximab@
5 mmolh Citrat
100 mmol/l Arginin
4% Mannitol

0,01 (Ycw.-% PolyoxyeLhylen(20)-sorbiLanmonooleat
[0039] Die Herstellung erfolgte durch Nfischung definierter Volumina von die jeweiligen Hilfsstoffe in definierter Kon-
zentration enthaltenden wdssrigen L8sungen. Folgende L6sungen wurden verwendet:

Usung A (Wirkstoffl6sung) enthaltend:
19 mg/ml Cetuximab@
5 mmol/l Citrat
127 mmol/I Arginin 35
0,01 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat

T.8sung B (Puffer/Salz.-Usung):
5 mmolA Citrat
19.05 Gew.-% Mannitol. 40
0,01 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat
[00401 Zur Tlerstellung der erfindungsgem§Ben Zubereitung wurden 7.9 ml Usung A und 2.1 ml. Usung B miteinan-
der vereinigt.
[00411 Die zubercitete L6sung wurde vor der AbfUllung mit einem Sterilfilter filtriert. Die Vials wurclen mit cincr Pi-
pette mitje 2 ml L45sungbeffillt. Anschlie3endwurden die Vials mitStopfen partiellverschlossen und lyophilisiert. Nach 4s erfolgter Gefriertrocknung wurden die Vials verschlossen und gebbrdelt.

Beispiel. 4

Lyophilisat aus wiissriger Lbsung enthaltend: 50
15 mg/ml CetuximabG
5 mmol/I Citrat

100 mmol/l Arginin
1,5% Saccharose
0,01 Gew.-% Polyoxycthylen(20)-sorbitanmonooleat 55

100421 Die Herstellung erfolgte durch Mschung definierter Volumina von die jeweiligen Hilfsstoffe in definierter Kon-
zentration enthaltenden wiissrigen L6sungen. Folgende L6sungen wurden verwendet:

L6sung A (Wirkstoffl6sung) enthaltend: 60
19 mg/mI Cetuximab(m
5 mmoJA Citrat

127 mmol/I Arginin
0.01 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat
65

L6sung B (Puffer/Saiz-Ldsung):
5 mmollt Citrat
7,1% Saccharose

DE 10163 459 A I

0,01 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat

[00431 Zur Herstellung der erfindungsgemaBen Zubereitung wurden 7.9 ml Usung A und 2.1 ml Usung B miteinan-
der vereinigt.
5 [0044] Die zubereitete Lbsung wurde vor der Abftillung init einem Sterilfilter filtriert. Die Vials wurden init einer Pi-
pette mitje 2 ml Lbsung beffJflt. Anschlief3end wurden die Vials mit Stopfen partiell verschlossen und Iyophilisiert. Nach erfolgtcr Gefrierirocknung wurden die Vials verschlossen und geb6rdelt.

Beispiel 5
10

Lyophilisat aus w5ssriger Lbsung enthaltend:
15 mg/rnl Cetuximab@
10 mmolh Kaliumphosphatpuffer pH 7,2
14 mmol/l L-Argininhydrochlorid
15 88 mmol/l Saccharose
0,01 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonolaurat
ad pH 7,5 mit Phosphorsdure einstellen

[0045] Die Herstellung erfolgte durch NEschung definierter Volumina von die jeweiligen Hilfsstoffe in definierter Kon-
20 zentration enthaltenden wdssrigen Usungen. Folgende Usungen wurden verwendet:

Lbsung A (Wirkstoffl6sung) enLhaltend:
25 nig/ml CeLuximab(9
10 mmol/I Kaliumphosphatpuffer pH 7,2
25 Wasser ffir Injektionszwecke

Usung B (Puffer/Salz-Usung):
10 mmohl Kaliumphosphatpuffer pH 7,2
35,6 mmol/l L-Argininhydrochlorid
30 219 mmol/l Saccharose,
0,025 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonotaurat
ad pH 7,5 mit Phosphorsdure einstellen

[00461 Zur Herstellung der erfindungsgemdBen Zubereitung wurden 6 ml Usung A und 4 ml Usung B miteinander
3S vereinigt.
[0047] Die zubereitete Lbsung wurde vor der AbfdUung mit einem Sterilfilter filtriert. Die Vials wurden mit einer Pi-
pette niitje 2 ml Lbsung befUllt. AnschlieBend wurden die Vials mit Stopfen partiell verschlossen und Iyophilisiert. Nach erfolgier Gefriertrocknung wurden die Vials verschlossen und gcbbrdclt.

40 Beispiel 6 (Vergleichszubereitung

Wtissrige Lbsung enthaltend:
5 mg/ml Cetuximab(D
10 mmol/l Natriumphosphatpuffer pH 7,2
45 145 mmol/l Natriumchlorid

[0048] Die Herstellung erfolgte durch Nfischung definierter Volumina von die jeweiligen Hilfsstoffe in definierter Kon-
zentration enthaltenden w4ssrigen L6sungen. Folgende Lbsungen wurden verwendet:

T.6sung A (WirkstofflOsung) enthaltend:
10 mg/nil Cetuximabs
10 mmolA Natriumphosphatpuffer pH 7,2
145 mmol/l Natriumchlorid.

(Die L8sung wurde erhalten, indem der Wirkstoffim letzten Schritt der nach dessen Herstellung erfolgenden chromato-graphischen Wirkstoffaufreinigung mit Lbsung B von der SUuIc cluiert wurde.)
55

L6sung B (Puffer/Salz-Usung):
entspricht L6sung A, entliffit jecloch kein Wirkstoff.
[0049] Zur.1ferstellung der Vergleichszubereitung wurdenjeweils 10 ml der Lbsungen A und B miteinander vereinigt.

60 Beispiel 7 (Vergicichszubercitung 2)

Wdssrige Lbsung enthaltend:
5 mg/nd Cetuximab@
10 mmol/I Natriumphosphatpuffer pH 7,2
65 45 mmol/I Natriumchlorid
0,01 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat.

[00501 Die Herstellung erfolgte durch Mischung definierter Volumina von diejeweiligen Hilfsstoffe in definierter Kon-

DE 10163 459 A 1 / 10

zentration enthaltenden wiissrigen L6sungen. Folgende L6sungen wurden verwendet:

L6sung A (Wirkstoffi6sung) enthaltend:
9,7 mg/mI CetuximabO
10 mmol/l Natriumphosphatpuffer p1l 7,2
145 mmolA Natriumchlorid.

(Die T,8sung wurdc erhallen, indem der Wirkstoffim lazten Schritt der nach clessen T-Terstellung erfolgenden chromato-graphischen Wirkstoffaufteinigung mit Lbsung B von der Siiule cluiert wurde.)

L6sung B (Puffer/Salz-Usung)
entspricht Lbsung A, entliNIt jecloch kein Wirkstoff.

L6sung C (Polyoxyethylensorbitan-Fettsdureester-Lbsung):
entspricht Usung B, enthaltjedoch zusiitzEch 1 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat.
[0051] Zur HersteUung der erfindungsgemgen Zubereitung wurden 10 ml Lbsung A, 9,8 ml Lbsung B und 0,2 ml L6- 15
sung C miteinander vereinigt.
[0052] Die zubereitete Lbsung wurde vor der Abfijllung mit einem Sterilfilter filtriert. Die Vials wurden mit einer M-
pette mitje 2 ml Lbsung beffiflL Anschliel3end wurden die Vials mit Stopfen verschlossen und gebbrdelt.

Untersuchungen zur Stabilitat der Zubereitungen 20

[0053] Die Stabilitift der erfindungsgemiiBen 7ubereitungen der Beispiele I und 2 wurde in StressLests geprUft. Hier/.0
wurden die hergestelhen Lyophilisate bei 40’C und einer relativen Luftfeuchtigkcit (r. F.) von 75% eingelagert.. Die Zu-bereitungen wurclen zu bestimniten Zeiten ausgelagert und mit geeigneten analytischen Methoden untersucht. M6gliche InstabilifiRen dullern sich bei Antikbrpern vomehmlich in der Bildung von Aggregaten als auch in der Bildung von Ab- 25 bauprodukten. Abbauprodukte werden bevorzugt durch Gelelektrophoresen (Natrium-dodecylsulfat-Polyacrylarnidgel-elektrophorese (SDS-PAGE) und Isoelektrische Fokussierung (IEF)) detektiert, wiffirend visuelle Inspektion und Mt-bungsinessungen zum Nachweis von sichtbaren Aggregaten und die Gr6Benausschlusschromatogriphic (HPLC-SEQ zum Nachweis von 16slichen Aggregaten dienen. Der ebenfalIs zur Evaluierung der Zubereitungen herangezogene ELISA-Test (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) dient zur Oberpriffung derIntegridit und der Bindungsfdhigkeit am 30 Rezeptor.
[0054] Die Ergebnisse der Tabel-len 1 und 2 belegen klar die Qualitdt und die Stabilit!it der hergesteUten Zubereitungen
auch bei erhdhten Lagerungstemperaturen und erh6hter relativer Luftfeuchtigkeit (40ocn5% r. F.).

35

40

45

50

55

60

65

DE 10163 459 A I

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

6.5

Tabelle 1

StabilitUt der Zubercitung gemdB Beispiel 1
Lagerdauer
(Monate)

pH-Wert ELISA
(rel. Titer)

SDS-PAGE

[% IG-Monomer)

SE-HPLC

nichtredu
zierend

reduzie-
rend
Temperatur 2 - 8*C
0 7.11 1.00 100 100 100
6 7.14 1.01 99.3 100 99.6
12 7.15 1.04 99.9 99.1 99.7
24 7.16 1.03 100 100 100 Temperatur 250C, 60% rel. Feuchtigkeit
6 7.17 1.03 99.1 99.0 99.5
12 7.15 1.01 98.7 99.1 99.6
24 7.16 1.03 100 100 99.5 Temperatur 400C, 75% rel. Feuchtigkeit
6 7.17 1.10 98.8 98.2 99.3
12 7.15 n.d. n.d. n.d. n.d.
24 7.16 0.98 100 100 99.3

8

DE 10163 459 A I

Tabelle 2

Stabiliffit. der Zubereitung gem, Beispiel 2

Lagerdauer
(Wochen)

pH-Wert ELISA
(rel. Titer)

SDS-PAGE

[% IG-Monomerl

SE-HPLC

nichtredu-
zierend

reduzie-
rend
Temperatur 2 - 80C
0 7.20 0.97 100 100 99.33
13 7.23 1.00 n.d. n.d. 99.24
26 7.21 1.02 99.47 99.57 99.27
Temperatur 25"C, 60% rel. Feuchtigkeit -
13 7.24 1.05 n.d. -n.d. 6-9.22
26 7.24 0.97 99.47
Temperatur 400C, 75% rel. Feuchtigkeit
7.23 1.04 n.d. n,d. 99.08
26 7.25 0.97 99.61 99.62 98.85

5

10

is

20

25

30

[0055] Die Stabilitat der erfindungsgemiiBen Zubereitungen der Beispicle 3 bis 7 wurde ebenfalls in Stresstests Uber-
prift Hierzu wurden Vials enthaltend die Lbsung gemdB Beispiel 3-5 sowie zu Vergleichszwecken Vials enthaltend L& 35 sung gemdB Beispiel 6-7 bei 25’C und 60% relativer Luftfeuchtigkeit (r. F) und 40’C und 75% r. R cingelagert. Vor Ein-lagerung sowie nach definierten Lagerzeiten wurden jeweils 3 Vials visuell bei direkter Anstrahlung mit einer Kaltlicht-quelle beurteilt und die Absorption der Lbsungen bei 350 und 550 run bestirrunt, die cin MaB ftir die ’lwbung darstellt. Weiterhin wurden jeweils 3 Vials entnommen und hinsichtlich des Gehaltes an Cetuximabs und 7ersetzungsprodukton mittels BPLC-Gelfiltration untersucht. 40
[00561 Die BPLC-chromatographischen Untersuchungen erfolgte mit Gmdienten aus Acetonitril/Wasser 95/5 (VN)
(B) und Pufferl6sung pII 2,5/Acetonitril 95/5 (VN) (A) als Eluenten. Siiule: LiCliroCIIAIUS IIPLC-Kartusche 125-2; Superspher@ 60 RP-select B, Fluss: 0,3 ml/min. Detektion bei 210 nm.
[00571 Die Ergcbnisse der Stabilitatsuntersuchungen sind in Tabelle 3 dargestellt.
45

M

60

65

9

DE 10163 459 A I

5

10

is

20

25

30

35

40

45

50

55

60

TabeHe 3
PrO-

fungs-
l6sung

Lagerung
bei 40*C /
75% r.F

[Wochen]

Cetuxi-
mab
[%]

Ag-
gre-
gate
[%]

Zerset-
zungs-
pro-
dukte
1%]

Trobung
beiX=
350 nm

Trobung
bei?,=
550 nm

visuel-
le Be-
urtei-
lung

Bsp. 3 0 99.30 0,20 0,51 0,0211 0,0055 klar
Bsp. 3 4 99,04 0,62 0,34 0,0214 0,0029 klar
Bsp. 3 8 98,54 1,12 0,34 0,0224 0,0020 klar
Bsp. 3 13 98,43 1,18 0,40 0,0246 0,0019 War

Bsp. 4 0 99,33 0,19 0,48 0,0198 0,0045 klar
Bsp. 4 4 99,11 0,40 0,50 0,0174 0,0025 klar
Bsp. 4 8 99,19 0,44 0,38 0,0181 0,0021 klar
Bsp. 4 13 99,20 0.45 0,36 0,0172 0,0014 klar

Bsp. 5 0 99,58 0.19 0,04 0,0195 0,0050 klar
Bsp. 5 4 99,51 0,24 0,25 0,0165 0,0028 klar
Bsp. 5 8 99,56 0,22 0,22 0,0156 0,0023 klar
Bsp. 5 13 99,52 0,28 0,20 0,0187 0,0045 klar

Bsp. 6 0 99,69 0,62 0,15 0,0130 0,0021 klar
Bsp. 6 4
1 92,00 0,84 7,38 1 0,0232 1 0,0047 1 trUb
Bsp. 6 8
1 89,94?_1,39 -8,68 1 0,0338 1 0,0044 1 trOb

Bsp. 6 13 86,66 3,26 10,11 0,0403 0,0061 trUb

Bsp. 7 0 99,72 0,17 0,11 0,0128 0,0016 klar
Bsp. 7 4 98,60 0,56 0,84 0,0200 0,0022 klar
Bsp. 7 8 96,49 2,21 1,32 0,0280 0,0033 klar
Bsp. 7 13 86,46 4,84 8,73 0,0382 0,0036 trilb

[0058] Abb. 1 bis 5 zeigen weiterhin im Vergleich die Ergebnisse verschiedenerStabilitiitsuntersuchungen von der er-6.s findungsgem0en Zubereitung gemaB Beispict 4 gegendber den Vergleichsforinutierungen 1 und 2 nach definierten La-gerzeiten bei 40’C und 75% r. R. Die gefriergetrocknete Zubereitung nach Beispiel 4 wurde jeweils vor Durchftihmng der Analytik mit Wasser fdr Injektionszwecke zu einer wdssrigen Usung mit der dreifachen Menge Wasser im Vergleich zu der Ausgangsl6sung, die zur Herstellung der Iyophilisierten Zubereitung durch 6effiertrocknung verwendet wurde,

10

p
DE 10163 459 A 1

rekonstituiert.

[00591 Abb. 1 21.eigL die Abnabme des Wirkstoffgehalts in den Vergleichsformulicrungen 1 und 2 gegenijbcr der erfin-dungsgem0en Zubereitung gemO Beispiel 4, gemessen als Gehalt an Monomer in dernpic-SEC.
10060] Abb. 2 zeigt die Zunahme an Abbauprodukten in den Vergleichsforrnulierungen 1 und 2 gegenfiber der erfin-
dungsgemiiBen Zubereitung gemU Beispiel 4, gemessen in der IIPLC-SEC. 5
[00611 Abb. 3 zeigt die Zunahme an Aggregaten in den Vergleichsformulierungen I und 2 gegenijber der erfindungs-gemiiBen Zubercitung gerniffl Beispiel 4, gernessen in der TTPTC-SFC.
[0062] Abb. 4 zeigt die Zunahme der optischcn Dichte bei X = 350 mn in den Vergleichsformulicrungen 1 und 2 ge-
genfiber der erfindungsgemdOen Zubereitung gem5B Beispiel 4.
[0063] Abb. 5 zeigt die Zunahme der optischen Dichte bei X = 550 mn in den Vergleichsformulierungen 1 und 2 ge- to
genijber der erfindungsgemgBen Zubereitung gemaB Beispiel 4.
[0064] Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass die erfindungsgemdBe Zusammensetzungen gegenuber den fitissigen Ver-
gleichslbsungen eine deutlich erhbhte Stabilillit aufweist.

PatentansprUche

1. T.yophilisiertepharma7.eutischeZubereitung von mono- oderpolykIonalen Anfik6rpem,enthaltendeinen Zucker
oder einen Aminozucker, eine Aminosdure und ein Tensid, dadurch gekennzeichnet, dass der Antikbrper ein ge-
gen den Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF-Rezeptor) gerichteter Antik6rper ist.
2. Lyophilisierte pharmazeutische Zubereitung gemdO Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Antik6rper 20 Cetuximab@ oder EMD 72000 bzw. eines der diesen entsprechenden murinen, humanisierten oder chim5re Antik6r-peranaloga ist.
3. I.yophilisierte pharmazeutische Zubereitung gemdO Anspruch 2, dadurch gckcnn7.cichnet, dass der Antikbrper CetuximabO oder EMD 72000 ist

4. Lyophilisierte pharmazeutische Zubereitung gemdB einem oder mehreren der Ansprilche I bis 3, im. wesentli- 25
chen bestehend aus einem Antik6rper, einem Zucker oder Aminozucker, einer Aminosdure, einem Puffer und einem
Tensid.

5. LyophilisierLe pharmazeutische Zubercitung gcmRB einern oder mchreren der AnsprUche 1 bis 4, dadurch ge-kennzeichnet, dass der Zucker ein Mono-, Di- oder Trisaccharid, vorzugsweise Saccharose, Maltose oder’kehalose
ist. 30
6. Lyophilisierte pharmazeutische Zubereitung gemdO einem. oder mehreren der AnsprOche 1 bis 5, dadurch ge-kennzeichnet, dass der An-finozucker Glucosamin, N-Methylglucosamin, Calactosamin oder Neuramins5ure ist.
7. Lyophilisierte pharmazeutische Zubereitung gemdS einem oder mehreren der Ansprache I bis 6, dadurch ge-kennzeichnet, dass die Aminosaure eine basische, saure oder neutrale Aminosdure ist, vorzugsweise Aiginin, Lysin,
oder Ornithin ist. 35

8. Lyophilisierte pharmazeutische Zubereitung gemKB einem oder mehreren der AnsprUche 1 bis 7, dadurch ge-kennzeichnet, dass das Tbnsid ein Polysorbat oder ein Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Polymer ist.
9. T.yophilisierte pharmazeutische Zubereitung gem§B Anspruch 8, dadurch gckennzcichnet, dAdurch gckcnnzeich-net, dass das Tensid Polyoxycthylensorbitan-Fetts?iurcester Polyoxyethylen(20)-sorbitaninonooleat oder Polyoxy-
ethylen(20)-sorbitanmonolaurat ist. 40
10. Lyophilisierte pharmazeutische Zubereitung gemdB einern oder mehreren der AnsprUche 1 bis 9, dadurch ge-kennzeichnet, dass weiterhin ein Isotonisierungsmittel in einer zur Isotonisierung erforderlichen Konzentration ent-halten ist.

11. Lyophilisierte pharmazeutische Zubercitung gemdB Anspruch 10, dadurch gekcnnzeichnet, dass Natriumchlo-
rid als Isotonisierungsmittel enthalten ist. 45
12. W?ssrige pharmazeutische Zubereitung von mono- oder polyklonalen Antik6rpern erhglthch durch Rekonsti-tution des Lyophilisats nach einem der Ansphiche 1 bis 11 mit einem w?ssrigen Lbsungsmittel.
13. WAssrige pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Lbsung einen pH-Wert von 5-8, vor/.ugsweise von 6-7,4 aufweist.
14. WUssrige pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die lbsung einen 50
pH-Wert von cirka 7,2 aufweist.
15. Verfahren zur Herstellung einer Iyophilisierten pharmazeutischen Zubereitung gemdB einern oder mehreren der Ansprliche 1 bis 10, dadurch gckennzeichnet, dass man eine wdssrige Zubereitung, enthaltend. Cetuximab@ oder FMD 72000 als Wirkstoff und. cinen Zucker oder Aminozucker, cine AminosRure und cin Tensid als ZusaLzstoffe
sowic gegebenenfaUs wcitere pharmazeutische Hilfsstoffe, herstellt und die lbsung an schlieBend Iyophilisiert. 55

60

65

11

0

AA 85611-46

REPUBLICA DE COLOMBIA
Iq,
NOTARIA.33 DE BOGOTA D.C.
A ESCRITURA PUBLICA NUMERO:1 6 5 8

MIL SEISCIENTOS CINCUENTkY OCHO

FECRA DE OTORGAMIENTO: CUATRO (4) DE
JULIO

DEL ARO DOS MIL DOS (2002) - ---------------------
ACTO: ----------------------------------- -------

1.- PODER ESPECIAL ------------------------

jOTORGADO POR LAFRANCOL S.A., con Nit. No..
!890.301.463-8

i a favor de: JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, con C.C.No.
179.152.473 de Usaqu6n BogotA ----------

D IANA.,4 IZ LOPEZ
NOTARIA TREINTA’??iRES (33)**’DE BOGOTA D.P.,
LA CIUDAD DE BOGOTA, DISTRITO CAPITALF iDEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA., REPUBLICA.DE COLOMBIA,
ANTE MI, DIANA BEATRIZ LOPEZ,

NOTARIA TREINTA Y
DE ESTE CIRCULO SE OTORGA LA ESCRITUR-A PUBLICA QUE
iSE CONSIGNA EN LOS SIGUIENTES-:TERMINOS: ----------
COMPARECIO: JUAN MARIA RENDON, ma or de edad,
o’P

vecino de Bogota, D. C’, 1 a ce’d-j??,--:de
ciudadania nOmero 17 Px)

wn1jul "A

Expedida en Bogotg
r %i
Y i f e s t 6: ----------

?,RII’,MRO: Que obra en?sluc,? 6? *a r a’c f’e r 1(?Re p senta.nte
Legal de en nombre y repre df LAFRANCOL
Va 05

S.A, sociedad comerci zada existente
conforme a las ieye
S t?wml 0
sede pri.ncipal a-n.-’Ea?i -Val
escritura pO.blica numerc

L -S-1 E FIAPEL NO TIFNE C?STO ALXUOi?<ARA FL USUAR10

nt

1:De la Notaria
De fecha

Reformada en ’distintas oportunidades, seg?in consta
ien el certificado expedido por la CAmara ’de
Comercio de Cali - Valle ----------------------7-- SEGUNDO: Que en tal cara"cter, por este p?2blico
instrumento, concede PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y
SUFICIENTE a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de
edad,. vecino de Bogot6, D.C, identificado con la’, cedula de ciudadania numero 79.152.473 de Usaqu6n,]
n hnri A H r) 4= n 4n, r r- i r- i n nnrt-AHr-)r Htz? I A T P Mr) d d r,
. ...

del C.S. de -la J., domiciliado en Bogot6, D. Cf? I
Repu’blica de Colombia, con direcci6n en la carrera
17 No. 88 23, Oficina 205, de la misma’ciudad, como
SU representante con poder especial, amplio y
suficiente, para obtener la protecci6n los
de.rechos de propiedad industrial y de libre
competencia. de Lafrancol S.A., a cuyo efecto lo

i

autorizo, -par que nos represente ante cualesquiera

7;1 r entidad o persona, ejerza o no -jurisdicclo’n p)
especialmente ante las el orden adminis (a
07- t

contencioso, adminis*trativo y judicial,?Ak
concerniente a los sig’uientes asuntos: ---- 4o›
a.- Obtenci6n, formulaci6n de oberservadionez
oposici6n a patentes de invencion, modelos d", 70S Pua
industriales y el registro de licenclas de.-u s de

esos eier s ---------------------------?Ao
b.- Lal acciones de oposicion, cancelc
T’A d_, m’e___d_’1›‘d_as ca-utelfare--s, _c_o_n_"c__’es16n de 1 i a TA-

ULO

y en gf_?-nerai los procesos civiles, pe a 1 eb,k? cumr’14-To

00 VMGADA

administrAt?.vos 0 contencioso- administr tivo?P_1’ oP%A,%111 C;()q? P, vp LA, r-,., 9P’fLo’ JkESE
JF -UF P, or AM relacionadod con estos derechosa u otr
c’-c›-iones y pro.-esos que

3
’ik

INA,

promueva Lafrancol S.A.?, 0 se 77’
promuevan contra esta y.
c.- Para que en todos los asunto?,
arriba determinados, tanto en
los t6rminos seftalados por los
articulos 42 y complementarios?
de ’la decisio’n 486 de la Comunidad Andina como del
artl*culo 70 del C.P.C. pueda. sustituir este
mandato, transigir, conciliar,admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y
rat-ificar los actos de agentes oficiosos y cede-r’a
t’tulo I _gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir

10

contratos de cesi6n y de licencia, inscripci6n de
prendas, levantamie’nto -de prendas, inscrib-Lr
derechos de retencion y en general todos lds asuntos
i que? se deban tramitar ante la Superintendencia de Industria y Comercio ---------------------------
Manifestamos que de la! veracidad de 1 a?s

declaraciones del contenido y aute’nticidad’,?e 10 s’-[0 -? eN

documento nexos en 6ste instrume k? s6lo -inlAkli&..krAq, - A-4- vkCJDIIJI I respond6mos los compare ci ente zQM-O O.Q. es, ’. CGOI SO

4t va

1 T-1 A C- M 7\ 7\ nT T T T 7\ MTMTTIP7\ D’D7Q7T\TIP7?T-)M

10

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leido
instrumento P?ablico por los comp
advertidos de la formalidad de su cont W
del t6rmino legal, lo hallaron confor intenciones y lo aprobaron en tod. firmaron junto con la Suscrita
"$S?C"O i
I lo.autoriza - ----- r?’6ec’!\) W \’\0 OAO 0
Se utilizaron las hoj as d?We?l,
AA 8567146, 8567152.

rie--mn sus

s y parte
da f e y

IY7

I

I DERECHOS NOTARIALES: $ 49.600.00
?RESOLUCION No. 4188 del 28 de Diciembre del 2001

Jul 1A RENDON

C> C. C N 7?1
j 71 COL S. A.
Ni’t. NO.
TEL: 22 - CC

7 Y!"

’V,

,T0S_r 1,T71S REYES’ V_TLLAMIZAR

C. C. No. 3 9. 1 Y 3

TEL:

DIANA BEATRIZ LOPEZ
NOTARXA 33 DE BOGOTA D.C.

COPU (FGT-O-C y
K?

b UARF- A 12. C. a 0 GO
tomada de su origipal crue Be 83mide confe

--- --

FEB

79* del Peg etp? 960 do 1970 em
hoja3 fitilta FUF "u-mvAl
elj S? Dcto. 1772 9

33

C?Ico
c? co

CAMARA DE COMERM DE BOGOTA

*01 9 0 4 7 7 4 9 S

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/04 HORA: 12:47:51

OPERACION: 02CSIO304069 PAGINA: 1

EN JUNIC DE ESTE A&O SE ELEGIRA JUNTA DIRECTIVA Y REVISOR FISCAL DE LA CAMARA
DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA
QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL 0
COMUNICARSE AL TELEFONO 8861321.
CERTIFICA:
NOMBRE:LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.
SIGLA: LAFRANCOL S.A.
DOMiCILIO: CALI VALLE
DIRECCION COMERCIAL: ---K 1 46 84
DIRECCIGN NOTIFICACION JUDICIAL: ---K 1 46 84
CIUDAD:CALI
MATRICULA MERCANTIL NRO. 5233-4 FECHA MATRICULA
DIRECCION ELECTRONICA : lafrancolsa@lafrancol-co
DIRECCTON WEB www.lafrancol.com
AFILIADO
CERTIFICA:
?JIT: 890301463-8

02 DE OCTUBRE DE 1951

CERTIFICA:
QUE FOR ESCRITURA NRO. 1434 DEL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1958 NOTARIA CUARTA DE
CALI , TNSCRTTA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE OCTUBRE DE 1958 BAJO EL NRO.
18319 DEL LTBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD DENOMINADA LABORATORIO FRANCO
COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.
CERTIFICA:
QUE POR FSCRITURA NRO. 3672 DEL 24 DE AGOSTO DE 2009 NOTARIA TERCERA DE CALI
I INSCRITA Eli LA CAMARA DE COMERCTO EL 27 DE AGOSTO DE 2009 BAJO EL NRO. 9876
DEL LIBRO IX LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S.A. POR EL DE LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.
SIGLA: LAFRANCOL S.A.
CERTIFICA:
REFORMAS
DOCUMENTO FECHA.DOC ORTGEN FECHA.INS NRO.
INS LIBRO
E.P. 1104 30/06/1959 NOTARIA CUARTA DE CALI 07/07/1959
19467

E.P. 2309 26/12/1959 NOTARIA CUARTA DE CALI 29/12/1959
*** CONTINUA ***

? 46
v

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/04 HORA: 12:47:51

OPERACION: 02CSIO304069 PAGINA: 2

20089
E.P. 1725 24/07/1962 NOTARIA CUARTA DE CALI 26/07/1962
24528
E.P. 1824 31/07/1963 NOTARIA CUARTA DE CALI 14/08/1963
26360
E.P. 2422 25/10/1963 NOTARIA CUARTA DE CALI 28/10/1963
26717
E.P. 1720 16/09/1964 NOTARIA CUARTA DE CALI 22/09/1964
28406
E.P. 101 31/01/1966 NOTARIA CUARTA DE CALI 01/02/1966
31039
E.P. 552 21/03/1968 NOTARIA CUARTA DE CALI 01/04/1968
35711
E.P. 4964 12/12/1972 NOTARIA CUARTA DE CALI 16/01/1973
2975 Ix
E.P. 1956 30/05/1973 NOTARIA CUARTA DE CALI 13/06/1973
4337 Ix
E.P. 4964 12/12/19712 NOTARIA CUARTA DE CALI 28/111/1973
5994 Ix
E.P. 5579 12/11/1973 NOTARIA CUARTA DE CALI 28/11/1973
5995 Ix
E.P. 4406 30/09/1974 NOTARIA CUARTA DE CALI 28/11/1974
10887 Ix
E.P. 192 03/02/1978 NOTARIA CUARTA DE CALI 14/02/1978
25355 TX
E.P. 3479 07/09/1979 NOTARIA CUARTA DE CALI 19/09/1979
34204 Ix
E.P. 4274 12/12/1984 NOTARIA NOVENA DE CALI 19/12/1984
73088 Ix
E.P. 1155 21/05/1985 NOTARIA SEPTIMA DE CALI 03/06/1985
76917 Ix
E.P. 1553 20/06/1986 NOTARIA SEPTIMA DE CALI 08/07/1986
85997 Ix
E.P. 1458 09/06/1987 NOTARIA SEPTIMA DE CALI 24/12/1987
3508 Ix
*** CONTINUA ***

C?1?:>,
c? 1?1

CAMMA DE COMERCIO DE BOGOTA

*01 9 0 4 7 7 4 9 6

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/04 HORA: 12:47:51

OPERACION: 02CSIO304069 PAGINA: 3

E.P. 7222 14/12/1988 NOTARIA TERCERA DE CALI 19/12/1988
13847 Ix
E.P. 4530 04/09/1989 NOTARIA TERCERA DE CALI 07/09/1989
21508 ix
E.P. 3865 02/08/1990 NOTARIA TERCERA DE CALI 13/08/1990
31708 ix
E.P. 8305 13/1-2/1995 NOTARIA TERCERA DE CALI 23/01/1996
557 ix
E.P. 4559 16/11/1999 NOTARTA TERCERA DE CALI 26/11/1999
7911 ix
E.P. 6.004 02/12/2004 NOTARIA TERCERA DE CALI 14/12/2004
13371 ix
E.P. 6241 27/12/2GO6 NOTARIA TERCERA DE CALI 19/01/200’7
625 Ix
E.P. 389 OV/02/2008 NOTARIA TERCERA DF CALI 19/02/2008
1880 ix
E.P. 1907 11/05/2009 NOTARIA TERCERA DE CALI 26/05/2009
5950 Ix
E.P. 3672 24/08/2009 NOTARIA TERCERA DE CALI 27/08/2009
9876 Ix
CERTIFICA:
VIGENCIA: 29 DE SEPTIEMBRE DEL ARO 2057
CERTIFICA:

OBJETO. LA COMPA&iA SE CONSTITUYE CON EL OBJETO DE: A) FABRICACIdN,
DTSTRIBUCIbN Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPOBLICA DE COLOMBIA 0 EN EL
EXTRANJERO DF CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS Qufmicos,
FARMACtUTICOS, ALIMENTICIOS FUNCIONALES, COSMtTICOS Y FISIOL6GICOS, REACTIVOS,
ANTIB16TICOS PARA USO HUMA140 Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETtTICOS, COLORANTES,
DE PERFUMERiA, DTSPOSITTVOS MtDICOS Y AFINES. B) LA REPRESENTACI6N DE CASAS
FABRICANTES NACIONALES 0 EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C)
FABRTCACT6N, TMPORTACT6N, DISTRIBUCT6N Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPO DE
PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACI6N DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS,
CONVENTOS, DTRFCTAMENTE RELACIONADOS CON LOS’ FINES ANTES INDICADOS. E)
TMPORTAR CUALESQUIERA TTPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUfMTCOS, FARMACtUTICOS,
ALTMENTICIOS FUNCIONALES, COSMtTICOS Y FTSTOL6GICOS, REACTIVOS, ANTIBi6TICOS
*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/04 HORA: 12:47:51

OPERACION: 02CSIO304069 PAGINA: 4

PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETtTICOS, COLORANTES, DE
PERFUMERiA, DISPOSITIVOS MtDICOS Y AFINES Y/O PRODUCTOS INTERMEDIOS 0 A
GRANEL. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER
BIENES RAfCES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR. CON
HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAfCES 0 CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES,
OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD; DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y
CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES,
FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN LA MISMA FINALIDAD SOCIAL 0 ASOCIARSE CON ELLAS. CERTIFICA:
LA SOCIEDAD TIENE LOS SIGUTENTES 6RGANOS PRINCIPALES 1) ASAMBLEA GENERAL DE
ACCIONISTAS. 2) JUNTA DIRECTIVA. 3) REPRESENTANTES LEGALES.
FUNCIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL, ENTRE CTRAS: A) DECLARAR ORDINARIA 0
EXTRAORDINARIAMENTE DISUELTA Y EN ESTADO DE LIQUIDACi6N A LA SOCIEDAD; B)
AUTORIZAR. LA VENTA, TRANSFERENCIA, ACTOS DISPOSITIVOS, DE ADMINISTRACI6N, 0
ARRIENDO, HIPOTECAR, GRAVAR, TOTAL 0 PARCIALMENTE LOS BIENES QUE COMPONEN SU
PATRIMONIO; C) DECRETAR. EL AUMENTO DE CAPITAL AUTORIZADO; D) DECRETAR LA
PR6RROGA DEL TtRMINO DE DURACI6N DE LA SOCIEDAD; F) REMOVER EN CUALQUIER
MOMENTO AL PRESIDENTE EjECUTIVO, A LOS MIEMBROS DE LA JUNTA DIRECTIVA 0 AL
REVISOR FISCAL, Y RESPECTIVOS SUPLENTES; F) RFALIZAR CUALQUIER
MODIFICACi6N ESTATUTARIA; G) DISPONER LA ESCISi6N, FUST6N 0 TRANSFORMACi6N DE
LA SOCIEDAD; H) NOMBRAR A LOS MIEMBROS DE LA JUNTA DIRECTIVA Y EL REVISOR
FISCAL DE LA SOCIEDAD Y SUS RESPECTIVOS SUPLENTES; N) DELEGAR EN LA JUNTA
DIRECTIVA, CUANDO LO ESTIME OPORTUNO, ALGUNA 0 ALGUNAS DE SUS FUNCIONES CUYA
DELEGACI6N NO ESTt PROHIBIDA POR LA LEY 0 POR LOS ESTATUTOS, PERO, NO SON
DELEGABLES LAS COMPRENDIDAS EN EL PRIMER LITERAL DE ESTE ARTfCULO; 0) LAS QUE
NATURALMENTE LE CORRESPONDAN COMO SUPREMA ENTIDAD DIRECTIVA. DE LA SOCIEDAD; S)
NOMBRAR Y REMOVER EL LIQUIDADOR DE LA SOCIEDAD Y SU SUPLENTE, FIJAR SU
REMUNERACI6N Y CONSIDERAR, APROBAR 0 IMPROBAR SUS CUENTAS; T) ADOPTAR TODAS
LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS Y EL INTERtS DE LOS
ACCIONISTAS Y DE LA SOCIEDAD.
LA JUNTA DIRECTIVA. SE COMPONE DE TRES (3) MIEMBROS QUE SERAN ELEGIDOS POR LA
ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. SUS SUPLENTES SERAN PERSONALES.
FUNCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA, ENTRE OTRAS: B) CREAR LOS CARGOS QUE JUZGUE
NECESARIOS PARA LA BUENA MARCHA DE LA EMPRESA, SERALAR SUS FUNCIONES, FIJAR
SUS ASIGNACIONES 0 LA FORMA DE RETRIBUC16N, NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS
*** CONTINUA ***

*01 9 0 4 7 7 4 9 7

C?lz:) c? 00
CAMMA DE COMEROO DE BOGOTA

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/04 HORA: 12:47:51

OPERACION: 02CSIO304069 PAGINA: 5

EMPLEADOS DE LA SOCTEDAD, EXCEPTO AQUtLLOS CUYO NOMBRAMIENTO 0 REMOCIbN
CORRESPONDA A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTA A LAS PERSONAS QUE DEBEN
CORRESPONDERLOS 0 LOS DESEMPEIREN. C) NOMBRAR, REMOVER Y FIJAR ASIGNACIONES AL
PRESTDFNTE EJECUTTVO, VTCEPRESIDENTES Y ADMTNTSTRADORES QUE REPORTEN
DIRECTAMENTE A LA PRESIDENCIA EJECUTIVA H) AUTORIZAR POR ViA GENERAL,
LIBERALIDADES, BENEFTCIOS 0 PRESTACIONES DE CARACTER EXTRALEGAL A FAVOR DEL
PERSONAL DE LA SOCIEDAD. J) AUTORIZAR AL PRESIDENTE EJECUTIVO, PARA QUE
SOLICITE, DE ACUERDO CON LA LEY VIGENTE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA
COMPA&fA EN LA CELFBRACI6N Dt CONCORDATO PREVFNTIVO CON SUS ACRFEDORES, 0
REESTRUCTURAC16N EMPRESARIAL. Q) CPEAR LOS COMITtS QUE ESTIME CONVENIENTES
PARA ASESORAR AL PRESIDENTE EJECUTIVO Y REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD
EN DETERMTNADOS ASUNTOS, FIJARLES SUS FUNCTONES Y SEIRALAR LA REMUNERACT6N DE
SUS MTEMBROS; R) AUTORIZAR AL TERCER REPRESENTANTE LEGAL QUE ES EL PRESIDENTE
EJECUTIVO, AL CUARTO Y QUINTO REPRESENTANTES LEGAhES PARA COMPROMETER A LA
SOCIEDAD 0 A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTfA SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS
MfNTtdOS MENSUALFS LEGALES VTGENTES (6,000 SMMLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS
COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACI6N (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS
ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS POBLICOS,
EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMfA MIXTA),
EMPRESAS SOCTALES CTVILES Y COMERCIALES, CUALQUTERA QUE SEA SU NATURALEZA CON
FACULTADES PARA EXIGIR 0 SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTfAS NECESARIOS HASTA
LA CUANTiA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPARiA EN CUALQUIER TRAMITE 0
PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIONES CIVIL, LABORAL,
COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES 0
DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRAMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA
COMPARfA ANTE ENTIDADES Y ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN 0 ENTIDADES
DE NATURALEZA PRIVADA. S) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL
PARA ADQUIRIR ACTIVOS FIJOS SUPERIOR A DOSCIENTOS UNO SALARIOS MiNIMOS
MENSUALES LEGALES VIGENTES (201 SMMLV), CRtDITOS CON ENTIDADES FINANCIERAS
SUPERIORES A UN MILL6N QUINIENTOS MIL DbLARES AMERICANOS (US$1.500.0000) Y
DEFINTR LAS ATPTPUCTONES AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL
CORRESPONDIENTE A OTRAS COMPRAS POR CONCEPTO DE ASESORfAS Y GASTOS DIFERENTES
A LOS ANTERIORES. T) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL DE LA
COMPARfA PARA QUE CELEBREN CONTRATOS DE SOCIEDAD 0 PARTICIPEN EN OTRAS
COI?PAFJiAS COMERCIALES. U) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL
*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/04 HORA: 12:47:51

OPERACION: 02CSIO304069 PAGINA: 6

PARA QUE SUSCRIBAN TODA CLASE DE DCCUMENTCS POBLICOS 0 PRIVADCS Y CON EL
PROP6sITC DE INSTRUMENTAR CUALQUIER TIPO DE ACTOS, NEGOCIOS JURiDICOS,
OPERACIONES DE CUALQUIER fNDOLE, Y SIEMPRE Y CUANDO SUPERE LA CUANTiA PREVISTA.
PARA LA REALIZACi6N DE ACTOS POR PARTE DEL REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPARiA.
W) AUTORIZAR LA CONSTITUCI6N 0 SUPRESI6N DE SUCURSALES 0 AGENCIAS. BB)
AUTORIZAR LA NOVACi6N 0 CUALQUIER FORMA EXTINTIVA DE OBLIGACIONES. CC)
AUTORIZAR LA ENAJENACI6N A CUALQUIER TITULO RELACIONADA CON MAQUINARIA
INDUSTRIAL, TERRENOS, EDIFICIOS E INTANGIBLES Y APROBAR DONACIONES. IGUALMENTE
AUTORIZARA LA CONSTITUCI6N DE GARANTfAS HIPOTECARIAS, PRENDARIAS 0 DE CUALQUIER bTRA fNDOLE SOBRE DICHOS ACTIVOS.
EL PRESIDENTE EJECUTIVO, TERCER REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAMA, PRESTARA
SU ASESORfA PERMANENTE A LA JUNTA DIRECTIVA CON LAS SIGUIENTES FUNCIONES: A)
FIRMAR LAS CONVOCATORIAS DE LA ASAMBLEA GENERAL Y DE LA JUNTA DlRECTIVA. B)
VIGILAR LA EJECUC16N DE LOS ACUERDOS ADOPTADOS, SIN PERJUICIO DEL CUMPLIMIENTO
DE ESTA MISMA FUNCI6N POR PARTE DEL PRESIDENTE 0 EL SECRETARIO DE LA JUNTA
DIRECTIVA DE LA COMPARfA. C) PROPONER LA CREACI6N DE LOS 6RGANOS ASESORES QUE
ESTIME OPORTUNOS, INFORMANDO DE ELLO A LA JUNTA DIRECTIVA PAPA SU APROBACi6N
POR tSTA. D) RENDIR ANVALMENTE INFORME DE SU ACTUACI6N ANTE LA ASAMBLEA
GENERAL Y SOMETER A APROBACI6N LO CORRESPONDIENTE A LA JUNTA DIRECTIVA. REPRESENTACibN LEGAL
LA ADMINISTRACi6N DE LA SOCIEDAD ESTA A CARGO DE LOS ACCIONISTAS, QUIENES LA
DELEGAN EN EL PRESIDENTE EJECUTIVO, TERCER REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAMA,
ASt COMO LA GEST16N Y EJECUCI6N DE LOS NEGOCIOS Y ASUNTOS SOCIALES. EL
PRESIDENTE EJECUTIVO DE LA SOCIEDAD, SERA DESIGNADO POR LA JUNTA DIRECTIVA
PARA PERfODOS DE UN (1) A110, SIN PERJUICIO DE SU LIBRE REMOCI6N Y REELECCI6N
INDEFINIDA.
EL PRESIDENTE y VICEPRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA, SERAN TAMBItN
REPRESENTANTES LEGALES PRIMERO Y SEGUNDO DE LA SOCIEDAD. LAS ATRIBUCIONES
INHERENTES A LA CALIDAD DE REPRESENTANTES LEGALES, Y EN ESPECIAL LAS
DISPOSITIVAS, SERAN FJERCIDAS SIN LIMITACIONES FSTABLECIDAS EN tSTOS
ESTATUTOS.
EL CUARTO Y QUINTO REPRESENTANTE LEGAL, SERAN REPRESENTANTES LEGALES DE LA
SOCIEDAD QUIENES SON ELEGIDOS POR LA JUNTA DIRECTIVA CON SUS LIMITACIONES EN
SUS FUNCIONES.
LAS ATRIBUCIONES INHERENTES A LA CALIDAD DEL CUARTO REPRESENTANTE LEGAL, Y EN
*** CONTINUA ***

0

C?1?:>
c??:>

CAMMA DE COMERCIO DE BOGOTA

*01 9 0 4 7 7 4 9 8

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/04 HORA: 12:47:51

OPERACION: 02CSIO304069 PAGINA: 7

ESPECIAL LAS DISPOSITIVAS, SERAN EJERCTDAS CON SUJECT6N A LAS LIMTTACIONES
ESTABLECIDAS EN tSTOS ESTATUTOS PARA EL PRESIDENTE EJECUTIVO QUIEN ES EL
TERCER REPRESENTANTE LEGAL.
EXISTIRA UN QUINTO REPRESENTANTE LEGAL DF LA SOCTEDAD QUt TENDRA LTMTTAC16N EN
SUS FUNCIONES CUANDO SE TRATE DE COMPROMETER A LA SOCIEDAD 0 A LOS NEGOCIOS
SOCTALES EN CUANTiA NO SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS MiNIMOS MENSUALES LEGALES
VIGENTES (6,000 SMMLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON
LA NAC16N (MINISTERIOS y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALTZADAS (ESTABLECTMTENTOS POBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMfA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES
CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA CON FACULTADES PARA
EXIGTR 0 SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTiAS NECESARIOS BASTA LA CUANTfA
ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPARfA EN CUALQUIER TRAmITE 0 PROCESO
JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIONES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL,
PENAL Y CONTENCTOSO ADMINISTRATTVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES 0 DEMANDADOS Y
CUALQUIER OTRC TRfi.MITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPA&iA ANTE
ENTIDADES Y ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN 0 ENTIDADES DE NATURALEZA
PRIVADA.
FUNCIONES DEL PRESIDENTE EJECUTIVO: EL PRESIDENTE EJECUTIVO DE LA SOCIEDAD ES
UN MANDATARTO CON RFPRESENTAC16N, INVESTIDO DE FACULTADES EJECUTIVAS Y
ADMINISTRATIVAS, Y COMO TAL, TIENE A SU CARGO LA TERCERA REPRESENTAC16N LEGAL,
LA GESTION COMERCIAL y FINANCIERA, LA RESPONSABILIDAD DE LA ACCI6N
ADMTNTSTRATIVA, LA COORDINACI6N Y SUPERVIST6N GENERAL DE LA EMPRESA, LAS
CUALES CUMPLIRA CON ARREGLO A LAS NORMAS DE ESTOS ESTATUTOS Y LAS

DISPOSICIONES LEGALES, Y CON SujEC16N A LAS ORDENES E INSTRUCCIONES DE LA
JUNTA DIRECTIVA.
ADEMAS DE LAS FUNCIONES ANTES INDICADAS, CORRESPONDE AL PRESIDENTE EJECUTIVO
DE LA SOCIEDAD: A) COMPROMETER A LA SOCIEDAD 0 A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN
CUANTfA NO SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS MfNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES
(6,000 SMMLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACI6N
(MINTSTERTOS y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS
(ESTABLECIMIENTOS POBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO,
SOCIEDADES DE ECONOMiA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES,
CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA CON FACULTADES PARA EXIGIR 0 SUSCRIBIR LOS
DOCUMENTOS y GARANTiAS NECESARIOS BASTA LA CUANTiA ANTES MENCIONADA Y
*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/04 HORA: 12:47:51

OPERACION: 02CSIO304069 PAGINA: 8

REPRESENTAR A LA COMPARfA EN CUALQUIER TRAMITE 0 PROCESO JUDICIAL QUE SE
ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIONES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y
CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES 0 DEMANDADOS Y CUALQUIER
OTRO TRAMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPA&fA ANTE ENTIDADES Y
ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN 0 ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA;
ADQUIsici6N DE ACTIVOS FIJOS NO SUPERIOR A DOSCIENTOS UNO SALARIOS MiNIMOS
MENSUALES LEGALES VIGENTES (201 SMMLV); OBTENER CRtDITOS CON ENTIDADES
FINANCIERAS NO SUPERIORES A UN MILL6N QUINIENTOS MIL D6LARES AMERICANOS
(US$1.500.0000) Y CONTRATAR OTRAS COMPRAS POR CONCEPTO DE ASESORfAS Y GASTOS
DIFERENTES A LOS ANTERIORES PREVIA APROBACi6N DE LA JUNTA DIRECTIVA. B)
CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LAS DEACISIONES DE LA ASAMBLEA GENFRAL DE ACCIONISTAS Y
DE LA JUNTA DIRECTIVA Y HACER USO DE LA RAz6N SOCIAL. C)... D)... E)... F)...
G) COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE
CUALESQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO G?NFRO DE RECURSOS Y
CONSTITUIR APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL 0 EXTRAJUDICIALMENTE. I)
HACER DEP6sITOS EN BANCOS Y AGENCIAS BANCARIAS, FIRMAR CHEQUFS, LETRAS,
PAGARtS, GIROS, LIBRANZAS Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO, ASf COMO NEGOCIAR ESTOS
INSTRUMENTOS, TENERLOS, COBRARLOS Y PAGARLOS, DESCARGARLOS, ETC. J)... K)...
L) SUSCRIBIR TODA CLASE DE DOCUMENTOS POBLICOS 0 PRIVADOS, CUANDO LA JUNTA
DIRECTIVA LO AUTORICE Y CON EL PROP6sIT0 DE INSTRUMENTAR CUALQUIER TIPO DE
ACTOS, NEGOCIOS JURfDICOS, OPERACIONES DE CUALQUIER iNDOLE, Y SIEMPRE Y CUANDO
NO SUPERE LA CUANTfA PREVISTA EN ESTOS ESTATUTOS COMO LfMITE DEL EJERCICIO DE
SUS FUNCIONES, Y POR ENCIMA DE LA CUAL REQUIERE AUTORIZACi6N DE LA JUNTA
DIRECTIVA. M) PODRA EJERCER LA REPRESENTAC16N LEGAL, SIN PERJUICIO DE LA MISMA
FUNCI6N ASIGNADA A LOS OTROS REPRESENTANTES LEGALES PARA OTORGAR PODERES A
TERCEROS, NOMBRAR ABOGADOS Y PROCURADORES, INTERPONER RECLAMACIONES EN LA ViA
GUBERNATIVA, ANTE TRIBUNALES, JURISDICCIONES ORDINARIAS, LABORALES y
ESPECIALES, REPRESENTAR A LA SOCIEDAD ANTE ADMINISTRACIONES 0 HACIENDAS
POBLICAS, PRIVADAS, NACIONALES, INTERNACIONALES Y AUTONbMICAS, CONCURRIR A
TODA CLASE DE SUBASTAS, CONCURSOS 0 SUMINISTROS OFICIALES 0 PARTICULARES,
PUDIENDO POR TANTO REDACTAR, SUSCRIBIR, PRESENTAR Y, EN SU CASO, MEJORAR EN
LICITACi6N VERBAL 0 ESCRITA LAS OFERTAS 0 PROPOSICIONES PERTINENTES, ACEPTAR
DONACIONES PARA LA SOCIEDAD Y ACEPTAR CON BENEFICIO DE INVENTARIO, LEGADOS,
EJERCITAR ACCIONES 0 PONER EXCEPCIONES, PARA ACTUAR EN CALIDAD DE DEMANDANTE,
DEMANDADO 0 TERCERO TNTERVINIENTE. N) ORDENAR LOS PAGOS A REALIZAR POR LA
*** CONTINUA ***

*01 9 0 4 7 7 4 9 9

C?1?:>
c??:>

CMURA DE COMWO DE WWR

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/04 HORA: 12:47:51

OPERACION: 02CSIO304069 PAGINA: 9

SOCTEDAD PARA QUE EL TESORERO 0 QUIEN HAGA SUS VECES, EXPIDA LAS 6RDENES DE
PAGO USANDO EL MEDIC MAS EXPEDITO PARA CONTAR CON LA CELERIDAD QUE LOS
NEGOCTOS SOCTALES EXIGEN; TODO ELLO DENTRO DE LAS LIMITACIONES ESTABLECIDAS EN
ESTOS ESTATUTOS.
LA DESIGNACi6N DEL REVISOR FISCAL Y SU RESPECTIVO SIJPLFNTE CORRESPONDE A LA
ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y SERA ELEGIDO POR LA MAYORfA ABSOLUTA DE LOS
ACCIONISTAS PRESENTES.

CERTIFICA:
DOCUMENTO: ACTA No. 152 DEL 31 DE AGOSTO DE 2009
ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA
INSCRIPCION: 01 DE SEPTIEMBRE DE 2009 No. 10031 DEL LIBRO IX FUE(RON) NOMBRADO(S):
PRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA Y REPRESENTANTE LEGAL
ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON

C.C.38979831
VICEPRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA Y SEGUNDO REPRESENTANTE LEGAL JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ

C.C.17125100
PRESIDENTE EJECUTIVO - TERCER REPRESENTANTE LEGAL
JUAN CAMILO PALACIO RAMIREZ
C.C.19455622
CUARTO REPRESENTANTE LEGAL
ROBERTO MAURICE VENTURA CRISPINO
C.C.9086003
QUINTO REPRESENTANTE LEGAL

JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR

C.C.80419709
CERTIFICA:
DOCUMENTO: ACTA No. 115 DEL 31 DE AGOSTO DE 2009
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL
INSCRIPCION: 28 DE SEPTIEMBRE DE 2009 No. 11151 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO (S)
JUNTA DIRECTTVA
PRINCIPALES
PRIMER RENGLON
*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/04 HORA: 12:47:51

OPERACION: 02CSIO304069 PAGINA: 10

ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON C.C.38979831
SEGUNDO RENGLON
JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ C.C.17125100
TERCER RENGLON
JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR C.C.80419709
SUPLENTES
PRIMER RENGLON
ADRIANA, RENDON DE ANTORCHA
C.C.66901857
SEGUNDO RENGLON
JUAN MANUEL RENDON VENTURA
C.C.79939921
TERCER RENGLON
CARLOS ANTONIO ESPINOSA PEREZ
C.C.16684716
CERTIFICA:
DOCUMENTO: ACTA No. 99 DEL 14 DE MARZO DE 2002
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 09 DE SEPTIEMBRE DE 2002 No. 14675 DEL LIBRO IX

FUE(RON) NOMBRADO(S):
REVISOR FISCAL
ALFREDO LOPEZ & CIA. LTDA
NIT.800026893-5
CERTIFICA:
DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 08 DE MAYO DE 2008
ORIGEN: ALFREDO LOPEZ & CIA LTDA
INSCRIPCION: 23 DE MAYO DE 2008 No. 5771 DEL LIBRO IX

FUE(RON) NOMBRADO(S):
REVISOR FISCAL PRINCIPAL
ALFREDO LOPEZ CAMPO
C.C.8241912
REVISOR FISCAL SUPLENTE
*** CONTINUA

*01 9 0 4 7 7 5 0 0

C?1?:>
c??:>

CAMMU DE COMERCIO DE RMTA

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/04 HORA: 12:47:51

OPERACION: 02CSIO304069 PAGINA: 11

ANDERSON DAVID RODRIGUEZ REYES C.C.16916373
CERTTFICA:
CAPITAL AUTORIZADO: $20,000,000,000
NUMERO DE ACCIONES: 2,000,000,000
VALOR NOMINAL: $10
CAPITAL SUSCRITO: $10,000,000,000
NUMERO DE ACCIONES: 1,000,000,000
VALOR NOMINAL: $10
CAPITAL PAGADO: $10,000,000,000
NUMERO DE ACCIONES: 1,000,000,000
VALOR NOMINAL: $10
CERTIFICA:
DOCUMENTO: DOCUMENTO PRTVADO DEL 03 DE DICIEMBRE DE 2009
TNSCRIPCIdN: 28 DE DICIEMBRE DE 2009 BAJO EL NRO. 14869 DEL LIBRO IX CONSTA LA SITUACI6N DE CONTROL:
C014TROLANTE: DORAL INVESTMENTS INTERNATIONAL INC
DOMICILTO: ISLAS VIRGENES BRITANICAS
ACTIVIDAD: OTRAS ACTIVIDADES EMPRESARTALES
CONTROLADA: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.
NTT: 890301463-8
DOMICILIO: CALI VALLE
NACIONALIDAD: COLOMBIANA
ACTIVIDAD: LA FABRICAC16N, DISTRIBUCi6N Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA
REPOBLICA DE COLOMBIA 0 EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TTPOS DE VACUNAS,
PRODUCTOS Quimicos, FARMACtUTICOS, ALIMENTOS FUNCIONALES, COSMtTICOS Y
FISIOL6GTCOS, REACTIVOS, ANTIBi6TICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS
DIETETICOS, COLORANTES DE PERFUMERfA Y AFINES.
PRESUPUESTO DE CONTROL: POSEE PARTTCIPAC16N ACCIONARTA MAYOR AL 50% A PARTIR
DEL 10 DE NOVIEMBRE DE 2009. CERTIFICA:
DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 30 DE ABRTL DE 2004
TNSCRIPCTON: 03 DE MAYO DE 2004 No. 4859 DEL LIBRO TX
DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 29 DE ABRIL DE 2005
INSCRIPCION: 06 DE MAYO DE 2005 No. 4983 DEL LIBRO IX
*** CONTINUA ***

CERTTFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/04 HORA: 12:47:Sl

OPERACION: 02CSIO304069 PAGINA: 12

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 15 DE JUNIO DE 2006 INSCRIPCION: 21 DE JUNIO DE 2006 No. 7526 DEL LIBRO IX DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 01 DE NOVIEMBRE DE 2006
INSCRIPCION: 28 DE NOVIEMBRE DE 2006 No. 13380 DEL LIBRO IX
DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 19 DE DICIEMBRE DE 2006
INSCRIPCION: 21 DE DICIEMBRE DE 2006 No. 14301 DEL LIBRO IX
DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 19 DE DICIEMBRE DE 2007 INSCRIPCION: 21 DE DICIEMBRE DE 2007 No. 13604 DEL LIBRO IX DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 19 DE OCTUBRE DE 2009
INSCRIPCION: 22 DE OCTUBRE DE 2009 No. 12216 DEL LIBRO IX
DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 23 DE FEBRERO DE 2010 INSCRIPCION: 25 DE FEBRERO DE 2010 No. 2203 DEL LIBRO IX CONSTA EL SIGUIENTE GRUPO EMPRESARIAL:
CONTROLANTE
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.
NIT. 890301463-8
DOMICILIO:CALI VALLE
NACIONALIDAD:COLOMBIA
ACTIVIDAD: A) LA FABRICACION, DISTRIBUCI6N Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA
REPOBLICA DE COLOMBIA 0 EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS,
PRODUCTOS Qufmicos, FARMACtUTICOS, ALIMENTOS FUNCIONALES, COSMETICOS Y
FISIOL6GICOS, REACTIVOS, ANTIBi6TICOS PARA USO HUMANO Y VETERiNARIO, PROD(JCTOS
DIETtTICOS, COLORANTES DE PERFUMERIA Y AFINES. B) LA REPRESENTACIbN DE CASAS FABRICANTES NACIONALES 0 EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C)
FABRICACION, IMPORTACi6N, DISTRIBUCi6N Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPOS DE
PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACi6N DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS,
CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. EN
DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PUEDE LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES
RAfCES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA
SOBRE LOS BIENES RAiCES 0 CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A
CARGO DE LA SOCIEDAD, DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS
CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EmPRESAS
QUE TENGAN LA MISMA FINALIDAD SOCIAL 0 ASOCIARSE CON ELLAS. SUBORDINADA
AMERICAN GENERICS S A
*** CONTINUA ***

C?lz:)
c? Z)
CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

*01 9 0 4 7 7 5 0 1

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/04 HORA: 12:47:51

OPERACION: 02CSIO304069 PAGINA: 13

NIT. 800223214-9
DOMICILIO:CALI VALLE
NACTONALIDAD:COLOMBIA
PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 3, ARTiCULO 27 DE LA LEY 222.
ACTIVIDAD: DISTRIBUCI6N Y COMERCIALIZAC16N DE PRODUCTOS FARMACtUTICOS DE USO
HUMANO.
SUBORDINADA
LAFRANCOL INTERNACIONAL S.A.
NIT. 815003912
DOMICILIO:PALMIRA VALLE
NACIONALIDAD:COLOMBIA
PRESUPUESTO DE CONTROL: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. POSEE EL
40’. Y LABORATORIOS PAULY PHARMACEUTICAL S.A. POSEE EL 40% Y AMERICAN GENERICS S.A POSEF EL 19.97%
ACTTVTDAD: REALTZACibN DE ACTIVIDADES DESDE LA ZONA FRANCA, LAS CUALES
CONSISTEN EN LA PRESTI?Ci6N DE TODO TIPO DE SERVICIOS ASf COMO DISTRIBUIR,
VENDER, COMPRAR, TMPORTAR, EXPORTAR Y ALMACE14AR TODO TIPO DE MATERIAS PRIMAS,
PRODUCTOS TERMINADOS Y SEMITERMINADOS RELACTONADOS CON LA INDUSTRIA DE
ALIMENTOS, COSMftICA Y FARMACtUTICA.
SUBORDINADA
LAFRANCOL PERO S.A
DOMICILIO:LIMA LIMA
NACIONALIDAD:PERU
PRESUPUESTO DE CONTROL: LABORATORTO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. POSEE EL
93.0%
ACTIVIDAD: DISTRIBUCI6N Y COMERCTALIZACibN DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS DE USO
HUMANO.
SUBORDINADA
LABORATORIOS PAULY PHARMACEUTICAL S A
NIT. 800097402-6
DOMICILIO:CALI VALLE
NACIONALIDAD:COLOMBIA

PRFSUPUFSTO DE CONTROL:NUMERAL 3, ARTiCULO 27 DE LA LEY 222.
ACTIVIDAD: DISTRIBUCibN Y COMERCIALIZACI6N DE PRODUCTOS FARMACtUTICOS DE USO
HUMANO
*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/04 HORA: 12:47:51

OPERACION: 02CSIO304069 PAGINA: 14

SUBORDINADA

LAFRANCOL (USA) CORP
DOMICILIO:ESTADOS UNTDOS
NACIONALIDAD:ESTADOS UNIDOS
PRESUPUESTO DE CONTROL: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. POSEE EL 65.25%
ACTIVIDAD: DISTRIBUCi6N Y COMERCIALIZACI6N DE PRODUCTOS FARMACtUTICOS DE USO HUMANO.
SUBORDINADA
GAMAR SOCIEDAD LIMITADA
NIT. 890312050-7
DOMICILIO:CALI VALLE
NACIONALIDAD:COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL E, ARTICULO 27 DE LA LEY 222. ACTIVIDAD:TODAS LAS ACTIVIDADES RELACIONADAS CON LAS ARTES GRAFICAS. SUBORDINADA
LAFRANCOL GUATEMALA S.A.
NIT. 4088707
DOMICILIO:GUATEMALA
NACIONALIDAD:GUATEMALA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 3, ARTfCULO 27 DE LA LEY 222 ACTIVIDAD: PRODUCCi6N, FABRICACi6N, EXPORTACI6N Y DISTRIBUC16N DE PRODUCTOS
FARMACtUTICOS Y/O ALIMENTICIOS Y NATURALES DE CONSUMO HUMANO Y LA
COMERCIALIZACI6N DE TODA CLASE DE MERCANCiAS POR CUENTA PROPIA 0 FN NOMBRF DE
TERCEROS.
SUBORDINADA
DISTRIBUCIONES UQUIFA LTDA
NIT. 800182021-7
DOMICILIO:CALI VALLE
NACIONALIDAD:COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 3, ARTfCULO 27 DE LA LEY 222 ACTIVIDAD: DISTRIBUCi6N Y COMERCIALIZACI6N DE PRODUCTOS FARMACtUTICOS Y ALIMENTOS FUNCIONALES DE CONSUMO HUMANO
SUBORDINADA
LABORATORIOS NATURMEDIK S A
*** CONTINUA

4

I

13

11111111111111111111
*01 * 9 0 4 7 7 9 0 2

c? co CERTIFICADO NACIONAL

CtAMMM?DJA) DE COMMMDE BOGM CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/04 HORA: 12:47:51

OPERACION: 02CSIO304069 PAGINA: 15

NIT. 800226363-1
DOMICTLIO:CALI VALLE
NACTONAT,TPAD:COLOMBTA
PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 3, ARTiCULO 27 DE LA LEY 222. ACTIVTDAD: DISTRIBUCIbN Y COMERCIALIZAC16N DE PRODTJCTOS FARMACtUTICOS DE CONSUMO HUMANO.
SUBORDINADA
LAFRANCOL DOMINICANA S.A.
DOMICILIO:SANTO DOMINGO REPUBLICA DOMINICANA NACIONALIDAD:REPUBLICA DOMINICANA
PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 3, ARTiCULO 27 DE LA LEY 222. ACTIVIDAD:FABRICACION DE PRODUCTOS FARMACtUTICOS.
SUBORDINADA
LABORATORTO FRANCO-COLOMBTANO DEL ECUADOR S.A.
DOMICILIO: GUAYAQUIL, REPUBLICA DEL ECUADOR
NACIONALIDAD: ECUATORIANA
PRESUPUESTO DE CONTROL: LA PARTICIPACION QUE TIENE LAFRANCOL S.A. EN
LABOPATORIO FRANCO- COLOMBIANO DEL ECUADOR S.A., ES DE 96.8992%, LA FECHA DE LA
PRIMERA TRANSACCION COMERCIAL FUE EN JUNIO DE 2009 Y LA CAPITALIZACION SE HIZO
EN OCTUBRE DE 2008.
ACTIVIDAD: DFDTCARSE A LA FABRICACION, PRODUCCION, EMPAQUE, COMERCIALIZACION,
DISTRIBUCION, COMPRAVENTA, IMPORTACION, EXPORTACION Y/O REPRESENTACION DE TODO
TIPO DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS, HIGTENTCOS, COSMETTCOS, ALIMENTICIOS,
DIETETTCOS y BAJOS EN CALORTAS, VETERINARIOS, APARATOS E INSTRUMENTOS
QUIRURGICOS, MEDICOS, DENTALES Y VETERINARIOS. PODRA ADQUIRIR ACCIONES,
PARTICIPACIONES 0 CUOTAS SOCIALES DE CUALQUIER CLASE DE COMPARfA, SEA NACIONAL
0 EXTRANJERA, PUDIENDO INTERVENIR EN LA FUNDACION 0 AUMENTO DE CAPITAL DE
OTRAS SOCIEDADES QUE TENGAN OBJETOS SOCIALES RELACIONADOS CON EL SUYO. PODRA
CONSTRUIR, ADQUIRIR EN PROPIEDAD, ARRENDAMIENTO 0 EN ASOCIACION TODA CLASE DE
PLANTAS INDUSTRIALES PARA PRODUCCION, EMPAQUE, PROCESAMIENTO 0 CUALQUIER OTRA
FORMA PARA LA COMERCIALIZACION EN EL MERCADO INTERNO Y EXTERNO DE PRODUCTOS
FARMACEUTTCOS YA SEA PARA EL CONSUMO HUMANO, VEGETAL 0 ANIMAL. SUBORDINADA
FOCUS PHARMACEUTICAL S.A.
NIT: 900.104.555-8
*** CONTINUA ***

lb 4-

n

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/04 HORA-: 12:47:51

OPERACION: 02CSIO304069 PAGINA: 16

DOMICILIO: BOGOTA D.C.
NACIONALIDAD: COLOMBIANA
PRESUPUESTO DE CONTROL: LA PARTICIPACION QUE TIENE LAFRANCOL S.A. EN DICHA
SOCIEDAD ES DE 39.9%.
ACTIVIDAD: EL OBJETO PRINCIPAL DE LA SOCIEDAD ES EL DESARROLLO, FABRICACION 0
PRODUCCION, DIRECTAMENTE 0 A TRAVES DE TERCEROS EN CUALQUIER MODALIDAD
NEGOCIAL, LA COMERCIALIZACION Y DISTRIBUCION, NACIONAL 0 INTERNACIONAL, DE
TODA CLASE DE ARTICULOS DE GENERO FARMACEUTICO, ESPECIFICA14ENTE DE
MEDICAMENTOS ESA ACTIVIDAD PRINCIPAL CONLLEVA LA HABILITACION PARA DESARROLLAR
TODA OTRA CONEXA 0 NECESARIA, INCLUYENDO DE MANERA ESPECIAL PERO NO
LIMITATIVA, LA INVESTIGACION FARMACEUTICA, EL DESARROLLO DE PRODUCTOS MEDICOS
Y FARMACEUTICOS, EQUIP08 MEDICOS, TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS Y EN GENERAL, TODO
AQUELLO VINCULADO A LA PROTECCION DE LA SALUD HUMANA.
PODRA EFECTUAR LA INVERSION EN BIENES INMUEBLES, URBANOS 0 RURALES Y LA
ADQUISICION, ADMINISTRACION, ARRENDAMIENTO, GRAVAMEN Y ENAJENACION DE LOS

LA INVERSION DE FONDOS PROPIOS, EN BIENES INMUEBLES, BONOS, VALORES BURSATILES
Y PARTES DE INTERES EN SOCIEDADES COMERCIALES, ASI COMO LA NEGOCIACION DE TODA
CLASE DE DERECHOS DE CREDITO. CERTIFICA:
QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.5234- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL
UBICADO EN: ---K 1 46 84 DE CALI
RENOVO : POR EL ARO 2009
CERTIFICA:
QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.369809- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S A
UBICADO EN: --K 1 46A 70 DE CALI
FECHA MATRICULA 29 DE ABRIL DE 1994
RENOVO POR EL AIRO 2009
CERTIFICA:
QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO 13AJO
EL NRO.369810- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
*** CONTINUA ***

C?11?3
c? 1?1

CAMARA DE COMMDE BMTA

*01 9 0 4 7 7 5 0 3

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/04 HORA: 12:47:51

OPERACION: 02CSIO304069 PAGINA: 17

LAFRANCOL S A
UBICADO EN: ---K 1A 46 A 32 DE CALI
FECHA MATRICULA: 29 DE ABRIL DE 1994
RENOVO : POR EL ARO 2009
CERTIFICA:
QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.734908- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S.A
UBICADO EN: CRA. 1A NRO. 46A 28 DE CALI
FECHA MATRICULA 28 DE MARZO DE 2008

RENOVO POR EL AfqO 2009
CERTIFICA:
QUE A NOMBRE DE LA SOCTEDAD FTGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.734911- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S.A
UBICADO EN: CRA. IB NRO. 46A 121 DE CALI
FECHA MATRICULA. 28 DE MARZO DE 2008
RENOVO : POR EL AIRO 2009
CERTIFICA:
QUE A NOMBRE DE LA SOCTPDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.734913- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S.A
UBICADO EN: CRA. 3 NRO. 47 25 DE CALI
FECHA MATRICULA: 28 DE MARZO DE 2008
RENOVO : POR EL AIRO 2009
CERTIFICA:
QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 25 DE
MARZO DE 2009
CERTIFICA:
QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL 0 PARCIALMENTE EL
PRESENTE CERTIFICADO.
LOS ACTOS Y DOCUMENTOS REGISTRADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES
DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION, SIEMPRE Y CUANDO DENTRO DE DICHO
TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.
DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR
*** CONTINUA ***

=10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
2020

Bogotd, D.C.

Abogado
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

ASUNTO Radicaci6n 06-50041
Tr6mite Oil
Evento 379

Actuaci6n 430 Oficio?t! 0 9 3, Folios 007
Patente de Invenci6n E

Via Nacional F I

Via PCT (fase nacional) E

No. Sol. Internacional
Fecha de Presentaci6n Internal

Patente de Modelo de Utilidad

Cap. 1 1 X] Cap. 11

PCT/EP2004/012044
26/10/2004

1-01

M

176

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el articulo 45 de la Decisi6n 486 de la Comisi6n de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripci6n: Folios 41-64 como se radic61nicialmente
Reivindicaciones: Folios 65-67 como se radic6 inicialmente
Folios 110-111 como se radic6 el 07-12-2009
Prioridad: Folio 1 DE, 10355251.0, 26-11-2003
Respuesta del solicitante Folios 106-108 como se radic6 el 07-12-2009

2. Objeto de la invenci6n

Titulo de la solicitud: PREPARACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO CONTRA EL RECEPTOR EGF (folio 1).

El problema t6cnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener una preparaci6n acuosa para administraci6n parenteral de anticuerpos anti-EGFR (receptor del factor de crecimiento endotelial), que sea estable a temperatura ambiente y al almacenamiento, evitando la formaci6n de agregados y de multimeros de proteina (folios 43, 46-47; p6g. 3, 6-7).

Para solucionar este problema t6cnico la solicitud en estudio proporciona en: Reivindicaciones; 1-12: preparaci6n acuosa que comprende cetuximab 6 matuzumab, un buffer, un aminoitcido y un tensioactivo.

Y que adicionalmente puede contener un modificador de isotonicidad y que tiene un pH entre 5-7.

Exp 2006 50041

177

Reivindicaci6n 13: procedimiento para la producci6n de la preparaci6n farmac6utica de la reivindicaci6n 1.

Clasificaci6n Internacional de Patentes (IPC): A61 K47/18, A61 K9/08, A61 P35/00.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (articuld 30 D 486)

En la reivindicaci6n 1 se sefiala "con la condici6n que no contienen azocar"; no obstante se aclara que una preparaci6n o composici6n farmac6utica debe caracterizarse s6lo por los elementos que la conforman, no por los elementos o componentes que no contiene; adicionalmente, tal condici6n de ausencia de azocar y la raz6n t6cnica por la que no deba encontrase en la composici6n no se encuentran sefialadas en la descripci6n. Por tal raz6n dicha condici6n debe ser eliminada.

En la reivindicaci6n 2 se indica "el buffer consiste en una o mas sales de citrato, sales aceptables, sales de histidina, sales de succinato, sales de malato,..."; pero, la frase general sales aceptables no es clara a que se refiere, es necesario revisar y corregir.

En la reivindicaci6n 12 se indica un compuesto por el termino ambiguo "EMD 72000", tal t6rmino debe ser cambiado por el nombre concreto del compuesto acorde a lo sustentado ya que las reivindicaciones deben ser claras por sl mismas.

En la reivindicaci6n 12 el t6rmino ambiguo "aproximadamente" debe ser eliminado.

Por lo anterior, existe falta de claridad en el capitulo reivindicatorio, de acuerdo con las exigencias de los articulos 30 de la Decisi6n 486.

4. Determinaci6n del Estado do la T6cnica

Considerando que la fecha de presentaci6n de la primera solicitud de patente de la que se reivindica prioridad es 26-11-2003, se buscaron documentos del estado de la t6cnica relacionados, con fecha de publicaci6n anterior a 6sta.

No Documento Titulo Fecha de

Publicaci6n
Liquid formulation comprising
DII CA2453342 cetuximab and a fatty acid ester of 30-01-2003
hylene sorbitan

D2 CA2470316 Liophilized preparation containing 03-07-3003 1 1 antibodies to the EGF receptor
Anterioridad D1 en folios 79-87 y D2 en folios 88-98.

5. Anilisis de patentabilidad (arficulo 14 D486)

5.1-Nivel inventivo (articuid18 D486)

Exp 2006 50041

178

> Sesolicitaenlasreivindicacionesl-12,unapreparaci6nacuosaquecomprende cetuximab 6 matuzurnab (un anticuerpo anti-EGFR), un buffer, un aminocicido y un tensioactivo.

Y que adicionalmente puede un modificador de isotonicidad y que tiene un pH
entre 5-7.

Particularmente una preparaci6n acuosa que comprende 5 mg/mL de cetuximab o EMD 72000, 1 Ornmol/L de buffer de citrato o histidina, 1 00mmol/L de glicina, L-arginina 6 L-metionina, 1 00mmoVL de cloruro de sodio y 0,01 % de monooleato de polioxietilen (20)-sorbitano y pH 5,5.

SOLICITUD D1 D2

Una preparad6n acuosa que Una soluci6n acuosa qua Una preparaci6n acuosa que Comprende comprende comprende
un anticuerpo anti-EGFR un anticuerpq anti-EGIFIR un anticuerpo anti-EGFR
Cetuximab 6 matuzumab Cetuximab Cetuximab 6 EMD 72000
(matuzumab)
5mg/mL (0,1-25) mg/mL, ej. 5mg/mL (0,5-25) mg/mL
(folios 80-81; p6g. 3-4) (folio 89-90; p6g. 3-5)
Un az6car o amino az6car
(folio 89; pAg. 3)
un buffer un buffer un buffer
10mmol/L de buffer de citrato o sales de fosfatos preferible sales de citrato o fosfato
histidina (2-100) mmoVL, ej. 1 10mmoVL 5-20 mmoVL
(folios 80-81; p6g. 3-4) (folio 89,91,93,94; p6g. 3, 7,12-13)
un aminoficido un aminoficido
L-arginina, glicina 6 L-metionina aminodcidos b6sicos como arginina,
amino6cidos dcidos, neutros o
1 00mmoVL arom6ticos
(1-100)mg/mL 6 100mmol/L arginina
Ej.
(folios 89,90; p6g. 3, 6)
un tensioactivo un tensloactivo un tensioactivo
Monooleato de polio)dtelien (20) Monooleato de polioxitelien (20) Monooleato de polioxitelien (20)
sorbitan, sorbitan, sorbitan,
monolaurato de polioxitelien (20) monolaurato de polioxitelien (20) monolaurato de polio)dtelien (20)
sorbitan 6 sorbitan sorbitan o
un polimero de polioxietilen un polimero de polioxietilen
polipropileno (Poloxamer 407) polipropileno
(0,001-1)%, ej. 10,01% (0,001-1)%
0,01% Lolios 80-81; p6g. 3-4) (folio 89,91; pAg. 3,7)
adicionalmente un modificador adicionalmente un modificador de adicionalmente un modificador de
de isotonicidad Isotonicidad Isotonicidad

NaCl 100mmol/L NaCI en la canticlad requerida para NaCI en la canticlad requerida para
ajuste de isotonicidad ajuste de isotonicidad
No 81; p6g. 4) (folio 91; 6g. 7)
pH 5-7 pH 6-8 pH 5-8
(folio 80-81; p;hg. 3-4) (folio 90; p6g. 5)

El documento D1 divulga una soluci6n acuosa que comprende el anticuerpo anti-EGFR cetuximab, un b6fer, un tensioactivo, adicionalmente un modificador de tonicidad y con un pH entre 6-8, tal como se muestra en el cuadro comparativo, la formulaci6n es estable a temperatura ambiente por al menos un aflo a temperatura ambiente (folio 80; p6g.3) y presenta despu6s del almacenarniento a 400C y 75%HR por 8 semanas: 96,49% de cetuximab, 2, 21% de productos de descomposici6n, 0,0280 de turbidez aA 350nm y es visualmente clara (folio 85-87; p6g. 8-10, ej. 1).

La solicitud se diferencia de D1 en que contiene un arnino6cido.

El Efecto T6cnico que logra la diferencia es obtener una preparaci6n acuosa estable, que presenta despu6s del almacenamiento a 400C y 75%HR por 8 semanas: 98,15%

Exp 2006 50041

179

de cetuximab; 1,40% de productos de descomposici6n; 0,030 de turbidez a A 350nm y es visualmente clara con presencia de pequehas parti’culas (folio 64; p6g. 24).

Asi, el Problema T6cnico Objetivo de esta solicitud est6 relacionado con la necesidad de obtener una preparaci6n acuosa para administraci6n parenteral de anticuerpos anti-EGFR, que sea estable a temperatura ambiente y al almacenamiento, evitando la formaci6n de agregados y de multimeros de protefna (folios 43, 46-47; p6g. 3, 6-7).

No obstante, D2 ya divulga que amino6cidos de tipo b6sico como arginina, de tipo acido, de tipo neutro 6 de tipo aromcitico son usados en preparaciones acuosas de anticuerpos anti-EGFR como cetuximab 6 EMD 72000 (matuzumab), para ayudar a estabilizar las preparaciones, junto con otros excipientes (como buffers, tensioactivos y modificadores de tonicidad, tambi6n presentes en la solicitud) tal como se enseha en la tabla comparativa.

Por lo tanto, acorde con la informaci6n de D1 y D2 para un experto en la materia es obvio que al adicionar, a una preparaci6n acuosa de anticuerpos anti-EGFR (como cetuximab o matuzumab) como la de D1, un amino6cido que es otro agente estabilizante sehalado por D2 en soluciones acuosas de anticuerpos anti-EGFR, se obtenga una mejora en la estabilizaci6n de la preparaci6n acuosa respecto a la de D1; y se realizar6 tal preparaci6n acuosa con la expectativa que tenga mejor estabilidad que la de D1 por [a adici6n del otro agente estabilizante (el amino6cido), tal como se encontr6 en el ensayo, de la solicitud donde se observa una leve mejora en algunos aspectos comparado con DI como se muestra a continuaci6n:

SOLICITUD D1

(ej. 3: folio 64; p6g. 24). (ei. 1: folio 83, 85-87; p6g

’

6,8-10).
una preparaci6n acuosa estable que presenta una preparaci6n acuosa estable que presenta despu6s del almacenarniento a 400C y 75%HR por despu6s del almacenarniento a 400C y 75%HR por 8
8 sernanas: sernanas:

98,15% de cetuximab; 96,49% de cetuximab,
1,40% de productos de descomposici6n; 2,21 % de productos de descomposici6n,
0,030 de turbidez ak 350nm y 0,0280 de turbidez a A 350nm y
es visualmente clara con presencia de pequehas es visualmente clara
particulas

Asf, no se encuentra un resultado sorprendente en los resultados de estabilidad despu6s de almacenamiento a 400C y 75%HR por 8 semanas, ya que aunque se observa una leve mejora en la estabilidad (mayor porcentaje del activo, menor porcentaje de productos de descomposici6n) tambi6n se encuentra que en aspectos como la turbidez y la presencia de particulas es mejor la preparaci6n acuosa de D1 -

Por lo tanto, para un experto en la materia la preparaci6n acuosa solicitada de acuerdo con la informaci6n de D1 y las sugerencias de D2 no tiene nivel inventivo.

> Se solicita en la reivindicaci6n 13 un procedimiento para la preparaci6n de una preparaci6n acuosa de un anticuerpo anti-EGFR, caracterizado porque se ahade una preparaci6n acuosa del anticuerpo anti-EFGR a uno de dichos auxiliares.

Tanto DI (folio 82; p6g. 5) como D2 (folio 91; p6g. 8) seflalan que [as preparaciones acuosas de anticuerpos anti EFGR son preparadas por la adici6n de uno o mas auxiliares a una soluci6n acuosa que contiene el anticuerpo (como cetuximab 6 EMD 72000- matuzumab-), por lo que el proceso solicitado para un experto en la materia no tienen nivel inventivo.

6. Respuesta al solicitante

Exp 2006 50041

180

> El solicitante anexa un nuevo capitulo reivindicatorio (folios 1 10-111)en elque ha
eliminado la reivindicaci6n de uso y en el que solicita una preparaci6n acuosa que comprende un cetuximab 6 matuzumab (anticuerpo anti-EGFR), un buffer, un amino6cido y un tensioactivo, con la condici6n que no contiene azOcar.

Al respecto, se aclara que aunque tal condici6n de ausencia de azocar y la raz6n t6cnica por la que no deba encontrase en la composici6n, no se encuentran sehaladas en [a descripci6n, se acepta el capitulo reivindicatorio bajo la premisa que tal condici6n debe ser retirada del capitulo reivindicatorio por lo ya sehalado y adem;§s porque una preparaci6n o composici6n debe caracterizarse s6lo por los elementos que la conforman, no por los elementos o componentes que no contiene.

> En cuanto al nivel inventivo, el solicitante sehala que: - D1 revela una soluci6n liquida farmac6utica que contiene cetuximab, un buffer de
fosfato y un 6ster de acido graso de sorbitan de polioxietileno, pero no hace referencia con respecto a aminocicidos (folio 106; p6g. 1 de respuesta) y D2 revela un producto liofilizado que contiene un anticuerpo anticuerpos anti-EGFR, un azOcar o un amino azOcar, un amino6cido y un agente tensioactivo; las soluciones son usadas para preparar el liofilizado o son soluciones preparadas mediante la reconstituci6n de tales liofilizados (folio 107; p6g. 2 de respuesta).

As!, La invenci6n no se deriva de forma obvia de forma individual o por medio de la combinaci6n de los mismos pues dichas anterioridades no tienen las suficientes enseflanzas o sugerencias que le permitan a la persona medianamente versada en el tema hallar una soluci6n obvia al problema planteado, lo que dernuestra el nivel inventivo de la solicitud (folio 108; p6g. 3 de respuesta).

Al respecto, se aclara que acorde con la informaci6n de D1 y D2 para un experto en la materia es obvio que al adicionar, a una preparaci6n acuosa de anticuerpos anti-EGFR (como cetuximab o matuzumab) como la de D1, un aminoilcido que es otro agente estabilizante sefialado por D2 en soluciones acuosas de anticuerpos anti EFG, se obtenga una mejora en la estabilidad de la preparaci6n acuosa respecto a la de D1; y por tanto el experto en la materia har6 tal preparaci6n acuosa con la expectativa que tenga mejor estabilidad que la de D1 por la adici6n del otro agente estabilizante (el aminocicido), tal como se encontr6 en el ensayo de la solicitud donde se observa una leve mejora ya esperada comparado con el ej. 1 de D1, como ya se explic6 en aparte del nivel inventivo.

- Teniendo en cuenta el contenido de los documentos citados, desea sefialar que
el problema a ser resuelto en la invenci6n estci relacionado con que la preparaci6n acuosa sea estable por lo menos 24 meses en almacenamiento a temperatura ambiente (folio 107; p6g. 2 de respuesta).

En referencia, se aclara que D1 (el estado de la t6cnica mas cercano) tambi6n indica que las preparaciones acuosas ensehadas alli son estables a temperatura ambiente por al menos un aho a temperatura ambiente (folio 80; p6g.3).

- De acuerdo con los datos experimentales de la solicitud de la tabla 1, el ej. 3 de
la invenci6n es comparado con el ej. 2 (composici6n de acuerdo a D1), encontrando que el incremento de estabilidad es totalmente inesperado para la preparaci6n de [a invenci6n y por tanto es inventiva con respecto a lo develado en D1 (folio 107; p6g. 2 de respuesta).

Exp 2006 50041

Elf’s

. 4

181

Respecto a lo anterior, se aclara que en la evaluaci6n de nivel inventivo se realiza la comparaci6n entre el ej. 3 de la solicitud y el ej. 1 divulgado en D1, dado que el ej. 1 de D1 es una preparaci6n acuosa m6s cercana que la del ej. 2 comparativo de la solicitud y teniendo en cuenta que D1 divulga datos de estabilidad para tal ej. 1, tal como se observa a continuaci6n:

SOLICITUD

Ej. 3 acorde con la invenci6n
(folio 57; p6g. 57)

SOLICITUD

Ej. 2 comparativo acorde con DI
(folio 56; p6g. 16)

DI

Ej. I
(folio 83; p6g. 6)
Soluci6n acuosa que comprende: Soluci6n acuosa que Soluc!6n acuosa que
comprende: comprende:
-Cetuximab 5 mg/mL -Cetuximab 2 mg/mL -Cetuximab 5 mg/mL
- Buffer de citrato 10 mmol/L -Buffer de fosfato 10 mmol/L -Buffer de fosfato 10 mmol/L
-Glicina 100 mmol/L
- Monooleato polioxietilen -Monooleato polioxietilen -Monooleato polioxietilen
(20)sorbitan 0,01 % (20)sorbitan 0,01 % (20)sorbitan 0,01%
-Cloruro de sodio 100 mg/L -Cloruro de sodio 145mg/L -Cloruro de sodio 45 mg/L

Encontrando en la comparaci6n de resultados de estabilidad de la preparaci6n acuosa de la solicitud y la de D1, que no se genera un resultado sorprendente como se observa en los datos de estabilidad despu6s del almacenamiento a 400C y 75% HR por 8 semanas:

SOLICITUD

(ej. 3: folio 64; p6g. 24).

DI

(ej. 1: folio 87; p6g. 10).
Una preparaci6n acuosa estable Una preparaci6n acuosa estable
98,15% de cetuximab 96,49% de cetuximab,
1,40% de productos de descomposici6n 2,21 % de productos de descomposici6n
0,030 de turbidez a A 350nm 0,0280 de turbidez aA 350nm
es visualmente clara con presencia de pequehas
particulas

es visualmente dare

I I

Ya que, aunque la preparaci6n de la solicitud presenta una leve mejora en a1gunos aspectos de estabilidad (mayor porcentaje del activo, menor porcentaje de productos de descomposici6n) tambi6n se encuentra que en aspectos como la turbidez y la presencia de particulas es mejor la preparaci6n acuosa de D1; donde tal mejora en estabilidad es esperada de acuerdo con la sugerencia de D2 de utilizar un aminocicido como otro agente estabilizante adicional. Por lo tanto, para un experto en la materia la preparaci6n acuosa solicitada de acuerdo con la informaci6n de D1 y las sugerencias de D2 no tiene nivel inventivo.

7. Conclusi6n

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados asf

No Documento No Reivindicaciones Afectadas Requisito que

Afecta

D1 CA2453342 1-13 Nivel inventivo

D21 CA2470316 1 1-13 Nivel inventivo

En cumplimiento del articulo 45 de [a Decisi6n 486 de la Comisi6n de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del t6rmino de sesenta dias contados a partir de la fecha de notificaci6n de la presente comunicaci6n. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesi6n, se denegar6 la patente.

Exp 2006 50041

182

Notifiquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el articulo 8 de la resoluci6n reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiendo que contra 61 no procede recurso;%Iguno en la via gubernativa.

ALIX CARMENZP/CESPEDES DE VERGEL
Directora de NuOas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijaci6n en lista, de fecha

CONCEPTO TECNICO
No. 2162

’10 141L 206"

EXAMINADOR TECNICO
C6diqo No. 202079

Exp 2006 50041