

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-178794- -00007-0000

Fecha: 2012-11-19 16:40:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 12

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FORMULACIÓN SUBCUTÁNEA DE ANTICUERPO ANTI-HER2".-Clase A61K 9/00.-Expediente número 11-178.749.- 11-178.749.

1. Me refiero a los Oficios N° 15239 y N° 15240 expedidos por ese Despacho, los cuales fueron notificados por fijación en lista el 28 de Agosto de 2012.

2. Con el fin de responder a los escritos de oposición a la concesión de la solicitud de patente en cuestión que fueron presentados por las sociedades **Laboratorios Synthesis S.A.S.** y **Lafrancol S.A.** ante la Superintendencia de Industria y Comercio el 16 y el 31 de Julio de 2012, respectivamente, atentamente me permito presentar ante ese Despacho una serie de argumentos técnicos mediante los cuales se desvirtúan completamente los alegatos presentados por dichas sociedades opositoras.

3. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO DE LA SOLICITUD DE PATENTE EN CUESTIÓN**

Antes de entrar a discutir las razones por las cuales las oposiciones presentadas frente a ese Despacho carecen de fundamento, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **nuevo capítulo reivindicatorio**, que remplace al anterior, el cual se refiere de forma específica a las realizaciones preferidas de la invención.

Con respecto a este nuevo capítulo reivindicatorio me permito resaltar que no se constituye de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que está completamente soportado en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado y en las realizaciones preferidas reveladas dentro de la descripción, tal como se expone a continuación:

- **Reivindicación 1.** Corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada, dentro de la cual se han eliminado los términos "alrededor", y "más de", buscando hacer más precisa la reclamación.

- **Reivindicaciones 2 y 3.** Tienen como base la reivindicación 1 actualmente presentada, y se refieren a formulaciones farmacéuticas de la invención que poseen una cierta cantidad de enzima hialuronidasa.
- **Reivindicaciones 4 a 15.** Corresponden a las reivindicaciones 2 a 12 actualmente presentadas, modificadas para hacer su dependencia congruente con la nueva numeración.
- **Reivindicaciones 16 a 20.** Estas hacen referencias a formulaciones farmacéuticas preferidas de la invención en concordancia con lo revelado en las páginas 11 a 13, y en las tablas de las páginas 66 a 102 de la descripción de la solicitud.
- **Reivindicación 21.** Corresponde a la reivindicación 14 actualmente presentada, cuya dependencia se ha ajustado a la nueva numeración.
- **Reivindicación 22.** Reclama una composición favorita de la invención de acuerdo con los ejemplos específicos de las mencionadas tablas de las páginas 66 a 102 de la descripción de la solicitud.
- **Reivindicaciones 23 a 29.** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 16, 13 y 17 a 21 actualmente presentadas, modificadas para hacer su dependencia congruente con la nueva numeración.

En vista de lo anterior, el nuevo capítulo reivindicatorio está constituido por **29 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a las realizaciones preferidas de la invención en concordancia con las enseñanzas de la descripción.

Consecuentemente me permito señalar que este nuevo capítulo reivindicatorio presentado para la solicitud de patente en cuestión no amplía de manera alguna el alcance de la invención presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4. **OPOSICIÓN INTERPUESTA POR LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.**

Ahora bien con respecto al escrito de Oposición presentado por la sociedad Laboratorios Synthesis S.A.S. por medio de su apoderada, la Doctora Eliana Moreno Bohórquez, me permito resaltar que las objeciones allí presentadas carecen de fundamento, toda vez que son producto del desconocimiento de la Opositora de la práctica común de patentes, tal como se expondrá a continuación.

4.1. Materia exceptuada de Patentabilidad-Aplicación industrial.

En su escrito de Oposición, la Doctora Moreno Bohórquez señala que: *"La presenta solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente (...)".*

En relación con lo anterior me permito señalar que claramente la Opositora mezcla conceptos distintos para realizar una objeción que carece totalmente de fundamento.

En primer lugar, la Opositora se refiere a la presencia dentro del capítulo reivindicatorio de algunas reivindicaciones referidas a métodos de tratamiento, los cuales se encuentran exceptuados de patentabilidad por la legislación Andina, como lo reconocería una persona familiarizada con el ámbito de las patentes, y posteriormente, señala que la solicitud en su totalidad no posee aplicación industrial. Estos señalamientos conducen a pensar que, de acuerdo con el análisis de la Doctora Moreno Bohórquez, el hecho de referirse en alguna parte a métodos de tratamiento hace que una invención en su totalidad no tenga aplicación industrial.

En este sentido me permito llamar la atención a ese Despacho a dos puntos importantes: el primero de ellos que **el capítulo reivindicatorio modificado presentado adjunto a este memorial, no se refiere de ninguna manera a métodos de tratamiento**, sino que toda su materia se relaciona con las formulaciones farmacéuticas de la invención. El segundo, que aun cuando algunas reivindicaciones de una solicitud de patente se refirieran a dichos métodos, no sería correcto afirmar de manera tajante que la solicitud como un todo carece de aplicación industrial, si las demás reivindicaciones se refieren por ejemplo, a un producto. Este es el caso de la solicitud en estudio, toda vez que el objeto principal de la invención, esto es formulaciones farmacéuticas de un anticuerpo anti-HER2, son claramente productos aplicables en la industria farmacéutica.

Consecuentemente, la afirmación realizada por la Opositora con respecto a la aplicación industrial de la solicitud en estudio a todas luces es incorrecta, toda vez que el aporte realizado por la invención lo constituyen nuevos productos (formulaciones farmacéuticas) que tienen una clara aplicación en el tratamiento de cáncer.

Sumado a lo anterior, me permito resaltar que en virtud de las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, las cuales han sido presentadas dentro de este mismo escrito, la reclamación se centra únicamente en productos que son el objeto principal de la invención, esto es, formulaciones farmacéuticas altamente concentradas y estables de un anticuerpo activo anti-HER2, productos que tienen una clara aplicación en la industria farmacéutica.

Como consecuencia de todos estos hechos, es evidente que la presente invención se refiere a productos que tienen aplicación dentro de la industria farmacéutica, cumpliendo así las exigencias del Artículo 14 de la Decisión Andina 486 y por lo tanto, la objeción que presenta la Opositora en este sentido es totalmente infundada.

4.2. Objeciones de Nivel Inventivo.

De otra parte, la Opositora indica que la formulación farmacéutica altamente concentrada y estable de la presente invención sería evidente a la luz de las enseñanzas del documento **US2006104968 (D1)**, toda vez que dicho documento revela glicoproteínas de hialuronidasa y su uso para facilitar la administración de otras moléculas o para aliviar glicosaminoglicano y patologías asociadas.

Sobre este particular me permito muy comedidamente indicar que el documento D1 citado por la Opositora hace parte del estado del arte establecido en el Informe Preliminar Internacional de Evaluación de la Patentabilidad (IPER) de la presente solicitud, publicado el 22 de Noviembre de 2012, en el cual la Oficina Europea de Patentes, actuando como Autoridad de Evaluación Preliminar, reconoce la novedad y el nivel inventivo de las reivindicaciones actualmente presentadas frente todos los documentos allí citados.

Así mismo, me permito resaltar que no existen bases reales para el señalamiento que realiza la Opositora con respecto a que los ejemplos 18 a 21 de los párrafos [0433] a [558] de D1 sugieren o revelan las formulaciones particulares de la presente invención.

De esta forma, el ejemplo 18 de D1 únicamente describe la determinación del tamaño de los canales abiertos por sHASEGP, mientras que el ejemplo 19 de D1 describe los perfiles farmacocinéticos de anticuerpos biotinilados luego de la inyección subcutánea de sHASEGP humano. En este sentido me permito señalar que la concentración de anticuerpo en la mezcla inyectada comprende apenas 0.25 mg/ml de anticuerpo (mezcla 1:1 de solución de anticuerpo y solución salina o de sHASEGP), lo cual está muy por debajo de la cantidad de anticuerpo presente en las formulaciones de la presente invención.

Sumado a lo anterior, el ejemplo 20 de D1 describe la actividad de diseminación de las moléculas inyectadas subcutáneamente seguida de la inyección intravenosa de sHASEGP humana, mientras que el ejemplo 21 revela el uso ilustrativo de la pegilación para generar sHASEGPs modificados que exhiban una farmacocinética mejorada.

De otra parte, el ejemplo 25 de D1 enseña el uso ilustrativo de sHASEGP para facilitar la entrega intradermal de macromoléculas normalmente administradas por

inyección intravenosa, ejemplificando esto en ratones de REMICADE (un anticuerpo contra factor de necrosis tumoral alfa), a una concentración de 20mg/ml en combinación con bajas cantidades de una enzima hialuronidasa (100 unidades).

Por otro lado, el ejemplo 26 de D1 ilustra el uso de sHASEGP para facilitar la entrega intradermal de una inyección de 50 UI/kg de factor VIII humano recombinante (RECOMBINANTE) dentro de ratas en combinación con bajas cantidades de enzima hialuronidasa (100 unidades). Esta composición RECOMBINANTE (Baxter, disponible como 250 I.E/10ml, 500 I.E/ 10ml y 1000 I.E/10ml) es una formulación de baja concentración de un factor VIII humano recombinante en el rango de los microgramos/ml el cual está muy por debajo del rango de concentración de anticuerpo especificado en las reivindicaciones aquí presentadas.

En conexión con lo anterior **me permito resaltar que la presente solicitud se refiere a una formulación que comprende una concentración alta de un anticuerpo anti-HER2, la cual está en el orden de los mg/ml (mil veces más concentrada que la de D1), y emplea una serie de ingredientes adicionales para asegurar la estabilidad de la formulación. Por lo tanto, la persona versada en la materia partiendo de las enseñanzas de D1 de ninguna manera podría suponer que es siquiera posible formular un anticuerpo anti-HER2 en dichas composiciones altas y mucho menos el tipo y concentración de agentes adicionales que se requieren para hacer que esta concentración sea estable.**

En vista de estos hechos, es evidente que nada dentro de las revelaciones del documento D1 citado por la opositora sugiere específicamente una composición de alta concentración que comprenda una cantidad entre 50 y 350 mg/ml de un anticuerpo anti-HER2, formulada con un agente regulador de pH, uno o más estabilizantes, un tensoactivo y una enzima hialuronidasa, como la que es reclamada por la presente solicitud.

De esta forma, la Opositora interpreta de manera incorrecta el arte previo por ella citado y por lo tanto su señalamiento con respecto a una supuesta falta de nivel inventivo de la presente solicitud es totalmente infundado.

5. OPOSICIÓN INTERPUESTA POR LAFRANCOL S.A.

De otra parte, en relación con el escrito de Oposición presentado por el Doctor José Luis Reyes Villamizar, en calidad de apoderado de la sociedad Lafrancol S.A., me permito resaltar que las objeciones allí presentadas son el resultado de una incorrecta interpretación del arte previo, y que en virtud de las modificaciones realizadas dentro del capítulo reivindicatorio anexas al presente memorial, son aún más evidentes las características distintivas de la invención, tal como se expondrá a continuación.

5.1. **Objeciones con respecto a la Novedad de la solicitud.**

En primer lugar el Opositor señala que la reivindicación 15 actualmente presentada sería anticipada por las enseñanzas del documento **WO2006/044908**, toda vez que este revela formulaciones que comprenden un anticuerpo anti-HER2 y que no poseen una enzima hialuronidasa.

En conexión con lo anterior me permito resaltar que en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial, la reclamación se centra en las realizaciones preferidas de la invención, las cuales siempre incluyen una enzima hialuronidasa, y cantidades altas de antígeno HERA2 activo.

Es así como, la mencionada reivindicación 15 ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio, y en su lugar se han introducido nuevas reivindicaciones que se refieren de manera particular a formulaciones específicas que comprenden la mencionada enzima hialuronidasa.

Como consecuencia de lo anterior, es evidente que el citado documento **WO2006/044908** no puede anticipar la presente invención, máxime a la luz de las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, y por lo tanto la solicitud en estudio cumple a cabalidad con lo preceptuado por el Artículo 16 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5.2. **Objeciones con respecto al Nivel Inventivo de la solicitud.**

De otra parte, el Doctor Reyes Villamizar asegura que la solicitud en estudio sería evidente a partir de las revelaciones del documento **WO2006/044908 (D1)**, en combinación con las enseñanzas de alguno de los documentos ***Frost, Gregory I. Expert Opinion on Drug Delivery, Vol. 4, No.4, 427-440, July 2007 (D2)***; y ***American Diabetes Association (ADA) 71st Scientific Sessions, June 24-28, 2011, Morrow, Linda "Addition of Human Hyaluronidase to Rapid Analog Insulin Reduces the Absolute Variability of Early Insulin Absorption across Infusion Set Life", Abstract Number: 0027-LB (D3)***.

En este sentido, y antes de exponer en detalle las razones por las cuales los documentos citados no conducen indefectiblemente a la presente invención, me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que el Opositor cita el documento D3 únicamente como confirmación de las enseñanzas del documento D2, a pesar del hecho que dicho documento fue publicado en una fecha muy posterior a la fecha de prioridad de la presente solicitud (Prioridad Julio 31, 2009, publicación D3 Junio 2011). Por lo tanto, a lo largo del presente memorial no se tendrá en consideración el mencionado documento D3.

Ahora bien, con respecto a los señalamientos del Opositor me permito resaltar que el documento D2, es citado por el mismo solicitante en la página 22, líneas 20 a 23 de la descripción de la solicitud en estudio, como parte del arte previo que describe las enzimas hialuronidasa.

En este sentido me permito indicar que el mencionado documento D2 citado por el Opositor sugiere el uso de la enzima hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20) como una plataforma facilitadora para la administración subcutánea de un medicamento y un fluido. Es así que en la página 429, columna izquierda, primer párrafo D2 señala que: *"La investigación en curso y futura es impulsar la farmacología de rHuPH20 hacia la liberación de medicamentos co-formulados y co-inyectados en múltiples escenarios de cuidado"*.

De esta forma, **resulta evidente que el documento D2 no proporciona la formulación farmacéutica concentrada y estable de un anticuerpo anti-HER2 farmacéuticamente activo para la administración en inyección subcutánea como es definida dentro de la presente solicitud, sino que únicamente señala el potencial que reviste el rHuPH20 en el campo farmacéutico, pero de ninguna manera sugiere que este pueda ser empleado en particular dentro de una composición de un anticuerpo anti-HER2, y mucho menos en una composición de alta concentración de este tipo de anticuerpos.**

De otra parte, el documento D1 citado por el Opositor describe formulaciones de anticuerpos, que incluyen anticuerpos monoclonales formulados con un buffer histidina-acetato, así como una formulación que comprende un anticuerpo que se une a un dominio II de HER2 (por ejemplo, Pertuzumab), y una formulación que comprende un anticuerpo que se une a DR5 (por ejemplo, Apomab). Sin embargo, **dichas formulaciones de ninguna manera comprenden la cantidad de principio activo contenida en las formulaciones de la invención, ni mucho menos el documento D1 sugiere los demás componentes que deben incluirse dentro de la formulación para hacerla estable, o insinúa la posible utilidad de incluir dentro de la formulación una enzima hialuronidasa.**

Consecuentemente con lo anterior, me permito resaltar que en vista del arte previo la persona versada en la materia no obtendría de forma evidente la novedosa formulación líquida de la presente invención que tiene dos proteínas diferentes en alta concentración, esto es un anticuerpo anti-HER2 y una enzima hialuronidasa.

En este sentido me permito referirme a lo señalado dentro del Reporte Internacional Preliminar de Evaluación de Patentabilidad (IPER) de la presente invención, en su último párrafo de la sección 3, donde se resalta que: *"obtener la muy alta estabilidad sobre un prolongado periodo de tiempo, ..., es considerado*

sorprendente, porque de hecho se espera que la alta concentración de hialuronidasa tenga un impacto negativo en la estabilidad de aquellas formas concentradas de administración subcutánea”.

Consecuentemente, la solicitud en estudio no es una simple combinación de los documentos D1 y D2 citados, como lo asegura el Doctor Reyes Villamizar, lo que es aún más evidente a la luz de las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio que fueron discutidas en el presente memorial, y por lo tanto resulta innegable que la solicitud en estudio se ajusta completamente a lo preceptuado por el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. CONCLUSIÓN

Para finalizar, me permito resaltar que los argumentos anteriormente expuestos han demostrado de manera incontrovertible que los escritos de Oposición presentados por las sociedades Laboratorios Synthesis S.A.S. y LAFRANCOL S.A., con respecto a la presente solicitud carecen totalmente de fundamento, y que las objeciones presentadas en el escrito de Oposición son totalmente infundadas.

Es así como a la luz de los mencionados argumentos discutidos en el presente memorial, es completamente claro que se han desvirtuado de manera contundente todos y cada uno de los argumentos expuestos por las sociedades Laboratorios Synthesis S.A.S. y Lafrancol S.A. en los señalados documentos de oposición.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (i) Recibo número 12-108189, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio;
- (ii) Copia de las páginas **103** a **106** correspondientes al nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por **29** reivindicaciones y reemplaza al que fue presentado con mi petitorio de 26 de Diciembre de 2011; y
- (iii) Recibos número 12-0095708 y 12-0095761, expedidos por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acreditan el pago de la tasa que causan las reivindicaciones **11** a **29** presentadas junto con este memorial.

JOSE LLORED CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

8. En vista de todo lo anterior, ruego a usted declarar infundada las Oposiciones presentadas por **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** y **LAFRANCOL S.A.**, y estudiar la presente solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 108189	
				Bogotá D.C., Octubre 16 de 2012 - 17:06:56	
RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.				NI 830.022.145	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	452484616	16/10/2012	12.820.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES		120.000.00	120.000.00
					\$120.000.00
=====					
SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
. Octubre 16 de 2012 - 17:07:03					

Reivindicaciones

1. Una formulación farmacéutica estable, altamente concentrada de un anticuerpo farmacéuticamente activo anti-HER2 que comprende:
 - a. entre 50 y 350 mg/ml de anticuerpo anti-HER2;
 - b. entre 1 y 100 mM de un agente tamponador que proporciona un pH de $5,5 \pm 2,0$;
 - c. entre 1 y 500 mM de un estabilizante o una mezcla de dos o más estabilizantes;
 - d. entre 0,01 y 0,08% de un tensioactivo no iónico; y
 - e. de 150 y hasta 16.000 U/ml, 2.000 U/ml, o 12.000 U/ml, respectivamente de una enzima hialuronidasa.
2. Una formulación farmacéutica estable, altamente concentrada de un anticuerpo farmacéuticamente activo anti-HER2 de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 2.000 U/ml de una enzima hialuronidasa.
3. Una formulación farmacéutica estable, altamente concentrada de un anticuerpo farmacéuticamente activo anti-HER2 de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 12.000 U/ml de una enzima hialuronidasa.
4. Una formulación farmacéutica estable, altamente concentrada, de un anticuerpo farmacéuticamente activo anti-HER2 de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende de 1.000 a 16.000 U/ml de una enzima hialuronidasa.
5. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la concentración del anticuerpo anti-HER2 es de 100 a 150 mg/ml, 120 ± 18 mg/ml, 110 mg/ml, 120 mg/ml o 130 mg/ml, respectivamente.
6. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el agente tamponador está en una concentración de 1 a 50 mM.
7. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el agente tamponador proporciona un pH de $5,5 \pm 0,6$.
8. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el agente tamponador es un tampón de histidina, por ejemplo histidina/HCl

20 mM.

9. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el estabilizante es un sacárido, como por ejemplo α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa.

10. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el estabilizante está en una concentración de 15 a 250 mM o 210 mM, respectivamente.

11. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, en donde se utiliza metionina como segundo estabilizante.

12. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la concentración de metionina es de 5 a 25 mM.

13. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el tensoactivo no iónico es un polisorbato seleccionado de entre el grupo que consiste de polisorbato 20, polisorbato 80 y un copolímero de polietileno y polipropileno.

14. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la concentración del polisorbato es de 0,02% (p/v), 0,04% (p/v) o 0,06% (p/v), respectivamente.

15. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el anticuerpo anti-HER2 se selecciona de entre el grupo que consiste de Trastuzumab, Pertuzumab y T-DM1 o una combinación de tales anticuerpos.

16. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 100 a 150 mg/ml de un anticuerpo anti-HER2, seleccionado del grupo que consiste de Trastuzumab, Pertuzumab y T-DM1; 1 a 50 mM de un agente tamponador de histidina; 15 a 250 mM de α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa, y opcionalmente

metionina como un segundo estabilizante a una concentración de 5 a 25 mM; de 0,01 a 0,08 % de un tensoactivo no iónico; y de >150 a 16.000 U/ml, o de 1.000 a 16.000 U/ml, o 2.000 U/ml, o 12.000 U/ml respectivamente de una enzima hialuronidasa.

17. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 120 ± 18 mg/ml de anticuerpo anti-HER2, seleccionado de entre el grupo de Trastuzumab, Pertuzumab y T-DM1; 10 a 30 mM, o 20 mM de un tampón histidina; 150 a 250 mM o 210 mM de α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa, y opcionalmente metionina como segundo estabilizante a una concentración de 5 a 25 mM, o 5 a 15 mM, o 10 mM; de 0,01 a 0,08 % de un tensoactivo no iónico; y 1.000 a 16.000 U/ml, o 1.500 a 12.000 U/ml, o 2.000 U/ml o 12.000 U/ml respectivamente de una enzima hialuronidasa.

18. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 120 mg/ml de anticuerpo anti-HER2, seleccionado de entre el grupo de Trastuzumab, Pertuzumab y T-DM1; 10 a 30 mM, o 20 mM de un tampón histidina; 150 a 250 mM o 210 mM de α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa, y opcionalmente metionina como segundo estabilizante a una concentración de 5 a 25 mM, o 5 a 15 mM, o 10 mM; de 0,01 a 0,08 % de un tensoactivo no iónico; y 1.000 a 16.000 U/ml, o 1.500 a 12.000 U/ml, o 2.000 U/ml o 12.000 U/ml respectivamente de una enzima hialuronidasa.

19. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 120 mg/ml de anticuerpo anti-HER2, seleccionado de entre el grupo de Trastuzumab, Pertuzumab y T-DM1; 20 mM de un tampón histidina; 210 mM de α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa, y opcionalmente 10 mM de metionina como segundo estabilizante; 0,04 a 0,06 % de polisorbato 20; y 12.000 U/ml de una enzima hialuronidasa.

20. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 120 mg/ml de anticuerpo anti-HER2, seleccionado de entre el grupo de Trastuzumab, Pertuzumab y T-DM1; 20 mM de un tampón histidina; 210 mM de α,α -trehalosa

dihidratada o sacarosa; y opcionalmente 10 mM de metionina como segundo estabilizante; 0,04 a 0,06 % de polisorbato 20; y 2.000 U/ml de una enzima hialuronidasa.

21. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde la enzima hialuronidasa es rHuPH20.

22. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o 20 y 21, que comprende 120 mg/ml de Trastuzumab; 20 mM de L-histidina /HCl a un pH de 5,5; 210 mM de α,α -trehalosa dihidratada y 10 mM de metionina, 0,04% de un polisorbato 20, y 2.000 U/ml de rHuPH20.

23. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para su administración subcutánea o intramuscular.

24. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 que es estable tras la congelación y descongelación.

25. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 en forma líquida.

26. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 en forma liofilizada.

27. Un dispositivo de inyección que comprende una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26.

28. Un equipo que comprende uno o más viales que contienen la formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 e instrucciones para la administración subcutánea de la formulación a un paciente.

29. El equipo de acuerdo con la reivindicación 28 que comprende además un dispositivo de inyecciones para la administración subcutánea de la formulación a un paciente.

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

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0095708
		Bogotá D.C., Septiembre 18 de 2012 - 09:11:19

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.	NI 830.022.145
-----------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455230694	17/09/2012	26.690.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNITARIO	Vr. CONCEPTO
4 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	120.000.00
			\$120.000.00
=====			

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-178794- -00007-0000
Fecha: 2012-11-19 16:40:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0095761	
				Bogotá D.C., Septiembre 18 de 2012 - 09:11:19	
RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.			NI 830.022.145		
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455230694	17/09/2012	26.690.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO		Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
15 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES		30.000.00	450.000.00	
				\$450.000.00	
=====					
SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-178794- -00007-0000 Fecha: 2012-11-19 16:40:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 12					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Septiembre 18 de 2012 - 09:11:30					