



No. 06-054042- -00007-0000

Fecha: 2011-11-15 15:33:31
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTADep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 16**Clarke, Modet & Cº**

COLOMBIA

P-789

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 06.054.042

Solicitud de patente a nombre de **CHIRON CORPORATION.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **CHIRON CORPORATION** domiciliada en Emeryville, Estados Unidos, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 13167 notificado por fijación en lista el 25 de agosto de 2011, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1823, nos permitimos manifestar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 28 reivindicaciones y cuyo sustento se enuncia a continuación:

Nueva Reivindicación	Sustento
1	Antigua reivindicación 7. Las divulgaciones de los depósitos ATCC se encuentran a lo largo de la descripción página 33, primer párrafo, página 40 primer párrafo y página 135 primer párrafo de la descripción.
2	Sustento en la antigua reivindicación 7. Páginas 33 y 40 de la Descripción
3	Página 26 segundo párrafo, página 56 segundo párrafo. Figuras 9A y 9B y figuras 11A y 11B.
4	Antigua reivindicación 7 literales c)-e) y desde la página 11 quinto párrafo hasta la página 12, tercer párrafo. Figuras 9A, 9B, 11A y 11B.
5	Antigua reivindicación 9. Página 6 de la

	descripción
6	Antigua reivindicación 9. Página 6 de la descripción.
7	Antigua reivindicación 9. Página 6 de la descripción.
8	Literal k) de la antigua reivindicación 7. Página 3 y 4 de la descripción. Páginas 16 a 18 de la descripción.
9	Antigua reivindicación 8.
10	Página 46, primer párrafo de la descripción.
11	Antigua reivindicación 10 y desde la página 11 quinto párrafo hasta la página 12, tercer párrafo. Figuras 9A, 9B, 11A y 11B.
12	Antigua reivindicación 11.
13	Antigua reivindicación 12.
14	Antigua reivindicación 15.
15	Antigua reivindicación 21.
16	Páginas 73 a 81 de la descripción.
17	Páginas 73 a 81 de la descripción.
18	Antigua reivindicación 32
19	Sustento para el portador o vehículo en la página 4, primer párrafo, página 20 y página 121 de la descripción.
20	Antigua reivindicación 46.
21	Antigua reivindicación 47.
22	Antigua reivindicación 48.
23	Antigua reivindicación 49.
24	Antigua reivindicación 50.
25	Antigua reivindicación 51.
26	Antigua reivindicación 52.
27	Antigua reivindicación 53.
28	Antigua reivindicación 54.

Sobre este particular nos permitimos manifestar que las anteriores modificaciones no involucran ampliación alguna de la materia originalmente presentada y se dan como respuesta a las objeciones expuestas por el señor examinador en su concepto técnico No. 1823.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. Excepciones a la Patentabilidad

Sobre este particular, respetuosamente nos permitimos decir que con las modificaciones anteriormente mencionadas queda superada la objeción presentada por el señor examinador en este sentido, toda vez que las reivindicaciones relacionadas con métodos de tratamiento ya no hacen parte del nuevo pliego reivindicatorio y aquellas como las antiguas cláusulas 41 a 44, se incluyó la expresión "*in vitro*" con el fin de especificar que no se hacen sobre el cuerpo humano ni animal.

3. Claridad

En cuanto a la claridad, el señor examinador podrá corroborar que las antiguas reivindicaciones 1 a 6 y 33 a 40 fueron canceladas y reemplazadas por nuevas reivindicaciones 1 a 10. La nueva reivindicación 1, como se expuso en el numeral 1 de este escrito, se encuentra basada en las partes (f) –(i) de la antigua reivindicación 7, incluyendo las referencias a los respectivos números de depósito ATCC para los hibridomas de los cuales se puede obtener los anticuerpos monoclonales CHIR-5.9 y CHIR-12.12. el sustento para estos depósitos reside a lo largo de todo el capítulo descriptivo como anteriormente se indicó.

Adicionalmente, el señor examinador podrá observar que la nueva reivindicación dependiente 2 se encuentra limitada a estos anticuerpos específicos. La nueva reivindicación 3 hace referencia a las secuencias de región determinantes de complementariedad (de acuerdo con el esquema de numeración de Kabat) y las secuencias de "región hipervariable" (de acuerdo con el esquema de numeración de Chothia) de los anticuerpos monoclonales CHIR-5.9 y CHIR-12.12 de la invención. La base para esta nueva reivindicación se encuentra en la página 26 segundo párrafo, página 56 segundo párrafo y en las figuras 9A, 9B, 11A y 11B.

En efecto, las secuencias líder de la cadena ligera son de 20 aminoácidos de longitud y las secuencias de aminoácidos de la cadena pesada son de 19 aminoácidos de longitud. Esto se puede apreciar en las figuras 9A y 9B que establecen las regiones líder, variable y constante para la cadena ligera y pesada del anticuerpo CHIR-12.12 de la invención y las figuras 11A y 11B establecen las regiones líder, variables y constantes para la cadena ligera y pesada del anticuerpo CHIR-5.9 y la lista de secuencias.

Las nuevas reivindicaciones dependientes 4 y 5 se encuentran basadas cercanamente en las partes (c) a (e) de la antigua reivindicación 7, pero también incluyen las referencias a las secuencias maduras de los anticuerpos monoclonales CHIR-5.9 y CHIR-12.12 y sus regiones variables. La base

para estas reivindicaciones se encuentra en la descripción desde la página 11 quinto párrafo hasta la página 12, tercer párrafo y en Las figuras 9A, 9B, 11A y 11B.

Las referencias a los fragmentos de anticuerpos en la parte (k) de la reivindicación original 7 se convirtieron en una reivindicación independiente separada con el fin de mejorar la claridad de la reivindicación (nueva reivindicación 8). El sustento para la nueva reivindicación 9 se encuentra en la antigua reivindicación 8.

La nueva reivindicación 10 dependiente se agregó con base en lo establecido en la página 46, primer párrafo de la descripción. La nueva reivindicación 11 se encuentra dirigida a una molécula de ácido nucleico recombinante que comprende un polinucleótido que codifica cualquiera de los anticuerpos de las reivindicaciones precedentes. El sustento para esta reivindicación reside en la antigua reivindicación 10 y en la descripción desde la página 11 quinto párrafo hasta la página 12, tercer párrafo. Figuras 9A, 9B, 11A y 11B.

La antigua reivindicación 11 ahora reenumerada como la nueva reivindicación 12, se encuentra dirigida a una línea de célula de hibridoma y se modificó adicionalmente para que haga referencia al anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

En relación con las reivindicaciones originales 12, 15, 21 y 41 que hacían mención a métodos y que eran cláusulas independiente, el señor examinador podrá notar que ahora todas hacen relación a método in vitro.

4. Unidad de Invención

El señor examinador había objetado las antiguas reivindicaciones en su unidad de invención dado que las mismas se encuentran dirigidas a dos diferentes anticuerpos.

Sobre este particular, respetuosamente nos permitimos decir que no nos encontramos de acuerdo con dicha objeción. Ahora con el nuevo juego de reivindicaciones que se encuentra dirigido a anticuerpos monoclonales humanos que tienen características de unión de los anticuerpos CHIR-12.12 y CHIR-5.9, se observa que existe unidad de invención. En efecto, los anticuerpos CHIR-12.12 y CHIR5.9 no sólo comparten sus propiedades antagonistas cuando se unen al CD40, sino que también compiten entre sí por la unión al CD40. En este sentido, amablemente dirigimos la atención del señor examinador al ejemplo 4 de la descripción, ubicado entre las páginas 146 y 147 de la memoria descriptiva.

Así las cosas, atentamente nos permitimos manifestar que los anticuerpos CHIR-12.12 y CHIR-5.9 comparten suficientes características en común para poder ser evaluados en la misma invención. Es más, sin apartarnos del concepto de independencia entre las distintas Oficinas de Propiedad Intelectual en el mundo, dirigimos la amable atención del señor examinador sobre el hecho que en la Oficina Europea, que es muy estricta en cuanto al requisito de unidad de invención, indicó que estos dos anticuerpos debían ser examinados y evaluados juntos.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho que considere nuevamente la unidad de invención a la luz del nuevo capítulo reivindicatorio y que retire dicha objeción.

5. Nivel Inventivo

Con respecto al argumento del señor examinador relacionado con la carencia de altura inventiva para el anticuerpo CHIR-5.9 en vista de las enseñanzas de WO01/83755 y WO02/28904, respetuosamente nos permitimos manifestar lo siguiente:

La invención ahora definida por el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra dirigida anticuerpos monoclonales anti-CD40 humano que tienen unas características de unión específica de los anticuerpos monoclonales CHIR-5.9 y CHIR-12.12 descritos en los ejemplos de la memoria descriptiva de la presente invención. Cuando estos anticuerpos se unen al epítipo que es capaz de unirse al anticuerpo CHIR-5.9 ó CHIR-12.12, comparten las propiedades de los anticuerpos CHIR-5.9 y CHIR-12.12, es decir, que ellos son libres de actividad agonistas significativa cuando se están uniendo al antígeno CD40 expresado sobre la superficie de la célula expresadora del CD40 humano, e inhiben el crecimiento o diferenciación de aquella célula.

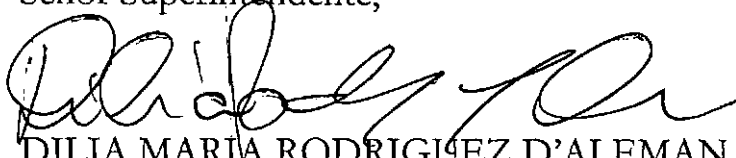
De hecho, la memoria descriptiva reporta que estos epítipos comprenden 82-87 residuos (CHIR-12.12) y 82-89 (CHIR-5.9) de la secuencia del CD40 humano mostrada en las SEQ ID No. 10 ó 12. En este sentido, amablemente dirigimos la atención del señor examinador a las páginas 179 a 181 donde se muestran las tablas 17 y 18. Así las cosas, las referencias citadas no enseñan o identifican alguno de tales anticuerpos.

En ese orden de ideas, también es necesario hacer énfasis sobre el hecho que la División de examen de la Oficina Europea de Patentes ha reconocido que la materia objeto de la presente invención no solo es novedosa sino que también es inventiva sobre las enseñanzas de las anterioridades WO 02/28904 y WO01/83755. En consecuencia, tanto las reivindicaciones

dirigidas al anticuerpo CHIR-12.12 como las dirigidas al anticuerpo CHIR-5.9 son inventivas y por consiguiente, solicitamos de manera atenta sea retirada esta objeción.

En consecuencia, de manera atenta solicitamos a ese despacho conceder el privilegio de patente de invención para la solicitud en estudio o si es el caso, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,


DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal humano que es capaz de
unirse específicamente a un antígeno CD40 humano
5 expresado en la superficie de una célula que expresa
el CD40 humano, dicho anticuerpo monoclonal siendo
libre de actividad agonista significativa, de tal
suerte que cuando dicho anticuerpo monoclonal se une
al anticuerpo CD40 expresado sobre la superficie de
10 dicha célula, el crecimiento o diferenciación de
dicha célula se inhibe, en donde dicho anticuerpo se
encuentra caracterizado porque se selecciona a partir
del grupo que consiste de:

15 a) un anticuerpo monoclonal que se une a un epítipo
capaz de unirse al anticuerpo monoclonal CHIR-5.9
obtenilbe a partir de la línea de célula de hibridoma
depositada con el ATCC como Depósito de Patente No.
PTA-5542 ó el anticuerpo monoclonal CHIR-12.12
20 obtenible a partir de la línea de célula de hibridoma
depositada con el ATCC como Depósito de Patente No.
PTA-5543;

25 b) un anticuerpo monoclonal que se une a un epítipo que
comprende los residuos 82-87 de la secuencia CD40
humana mostrada en la ID de SEC No.: 10 o la ID de
SEC No.: 12;

P-789
Rvs modificadas
11-11-11

c) un anticuerpo monoclonal que se une a un epítopo que comprende los residuos 82-89 de la secuencia CD40 humana mostrada en la ID de SEC No.: 10 o ID de SEC No.: 12; y

d) un anticuerpo monoclonal que compite con el anticuerpo monoclonal CHIR-5.9 obtenible a partri de la línea de célula de hibridoma depositada con el ATCC como Depósito de Patente No. PTA-5542 ó el anticuerpo monoclonal CHIR-12.12 obtenido a partir de la línea de célula de hibridoma depositada con el ATCC como Depósito de Patente No. PTA-5543 en un ensayo de unión competitivo.

2. El fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo es seleccionado del grupo que consiste del anticuerpo monoclonal CHIR-5.9 obtenible a partir de la línea de célula de hibridoma depositada con el ATCC como Depósito de Patente No. 5542 y del anticuerpo monoclonal CHIR-12.12 obtenible a partir de la línea de célula de hibridoma depositada con el ATCC como Depósito de Patente No. PTA-5543.

3. Un anticuerpo monoclonal de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho

P-789
Rvs modificadas
11-11-11

anticuerpo es un anticuerpo monoclonal seleccionado del grupo que consiste de:

i. Un anticuerpo monoclonal que comprende un dominio variable de cadena ligera que contiene los
residuos 44-54, 70-76 y 109-117 de la SEQ ID No. 2;

ii. Un anticuerpo monoclonal que comprende un dominio variable de cadena pesada que contienen los
residuos 50-54, 69-84 y 114-121 de la SEQ ID No. 4;

iii. Un anticuerpo monoclonal que comprende un dominio variable de cadena pesada que contiene los
residuos 50-54, 69-84 y 114-121 de la SEQ ID No. 5;

iv. Un anticuerpo monoclonal que comprende un dominio variable de cadena ligera que contiene los
residuos 44-54, 70-76 y 109-117 de la SEQ ID No. 6;

v. Un anticuerpo monoclonal que comprende un dominio variable de cadena pesada que contiene los
residuos 50-54, 69-84 y 114-121 de la SEQ ID No. 7;
y

vi. Un anticuerpo monoclonal que comprende un dominio variable de cadena pesada que contiene los
residuos 50-54, 69-84 y 114-121 de la SEQ ID No. 8;

ó es un anticuerpo monoclonal seleccionado del grupo que consiste de:

i. Un anticuerpo monoclonal que comprende un dominio variable de cadena ligera que contiene
los residuos 46-52, 70-72 y 111-116 de la SEQ ID No. 2;

P-789
Rvs modificadas
11-11-11

- ii. Un anticuerpo monoclonal que comprende un dominio variable de cadena pesada que contiene los residuos 45-51, 72-74 y 115-120 de la SEQ ID No. 4;
- 5 iii. Un anticuerpo monoclonal que comprende un dominio variable de cadena pesada que contiene los residuos 45-51, 72-74 y 115-120 de la SEQ ID No. 5;
- 10 iv. Un anticuerpo monoclonal que comprende un dominio variable de cadena ligera que contiene los residuos 46-52, 70-72 y 111-116 de la SEQ ID No. 6;
- 15 v. Un anticuerpo monoclonal que comprende un dominio variable de cadena pesada que contiene los residuos 45-51, 72-74 y 115-120 de la SEQ ID No. 7; y
- 20 vi. Un anticuerpo monoclonal que comprende un dominio variable de cadena pesada que contiene los residuos 45-51, 72-74 y 115-120 de la SEQ ID No. 8.
4. Un anticuerpo monoclonal de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho anticuerpo es una anticuerpo monoclonal que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionado del grupo que consiste de:
- 25 i. Residuos 21-132 de la SEQ ID No. 2;

P-789
Rvs modificadas
11-11-11

- ii. Residuos 21-239 de la SEQ ID No. 2;
- iii. SEQ ID No. 2;
- iv. Residuos 20-139 de la SEQ ID No. 4;
- v. Residuos 20-469 de la SEQ ID No. 4;
- 5 vi. SEQ ID No. 4;
- vii. Residuos 20-469 de la SEQ ID No. 5;
- viii. SEQ ID No. 5;
- ix. Residuos 21-132 de la SEQ ID No. 2 y Residuos 20-139 de la SEQ ID No. 4;
- 10 x. Residuos 21-239 de la SEQ ID No. 2 y Residuos 20-469 de la SEQ ID No. 4;
- xi. Residuos 21-239 de la SEQ ID No. 2 y Residuos 20-469 de la SEQ ID No. 5;
- xii. SEQ ID No. 2 y SEQ ID No. 4; y
- 15 xiii. SEQ ID No. 2 y SEQ ID No. 5.

5. El anticuerpo monoclonal de la reivindicación 1, caracterizado porque dicho anticuerpo monoclonal es un anticuerpo monoclonal que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de:

- i. Residuos 21-132 de la SEQ ID No. 6;
- ii. Residuos 21-239 de la SEQ ID No. 6;
- iii. SEQ ID No. 6;
- 25 iv. Residuos 20-144 de la SEQ ID No. 7;
- v. Residuos 20-474 de la SEQ ID No. 7;
- vi. SEQ ID No. 7;

P-789
Rvs modificadas
11-11-11

- vii. Residuos 20-474 de la SEQ ID No. 8;
 - viii. SEQ ID No. 8;
 - ix. Residuos 21-132 de la SEQ ID No. 6; y Residuos 20-144 de la SEQ ID No. 7;
 - 5 x. Residuos 21-239 de la SEQ ID No. 6; y Residuos 20-474 de la SEQ ID No. 7;
 - xi. Residuos 21-239 de la SEQ ID No. 6; y Residuos 20-474 de la SEQ ID No. 8;
 - xii. SEQ ID No. 6; y SEQ ID No. 7; y
 - 10 xiii. SEQ ID No. 6; y SEQ ID No. 8;
6. El anticuerpo monoclonal de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones, caracterizado porque dicho anticuerpo monoclonal se une a dicho antígeno CD40 humano con una afinidad (K_D) de al menos 10^{-6} M.
- 15 7. El anticuerpo monoclonal de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque dicho anticuerpo monoclonal se une a dicho antígeno CD40 humano con una afinidad (K_D) de al menos 10^{-8} M.
- 20 8. El anticuerpo monoclonal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicho anticuerpo monoclonal es un fragmento enlazante de antígeno de un anticuerpo monoclonal, en donde dicho fragmento conserva la capacidad de unirse
- 25 específicamente a dicho antígeno CD40 humano.
9. El fragmento enlazante de antígeno de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque dicho

P-789
Rvs modificadas
11-11-11

fragmento es seleccionado del grupo que consiste de un fragmento Fab, un Fragmento F(ab')₂, un fragmento Fv y un fragmento Fv de cadena sencilla.

5 10. El anticuerpo monoclonal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicho anticuerpo monoclonal es producido en una línea de célula CHO.

10 11. Una molécula de ácido nucleico recombinante que comprende un polinucleótido que codifica un anticuerpo monoclonal de cualquier reivindicación precedente.

15 12. La línea de célula de hibridoma capaz de producir el anticuerpo monoclonal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

20 13. Un método *in vitro* para inhibir el crecimiento o diferenciación de una célula B humana normal, que comprende poner en contacto dicha célula B con una cantidad efectiva de un anticuerpo monoclonal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

25 14. Un método *in vitro* para inhibir la proliferación de células B humanas normales, en donde dicha proliferación se aumenta por la interacción de un ligando CD40 con un antígeno CD40 expresado en la superficie de dicha célula B, dicho método comprende

poner en contacto dicha célula B con una cantidad efectiva de un anticuerpo monoclonal anti-CD40 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

5

15. Un método *in vitro* para inhibir crecimiento de células de B de linaje de células B, que comprende poner en contacto dichas células de cáncer con una cantidad efectiva de un anticuerpo monoclonal anti-CD40 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

10

16. Un método *in vitro* para inhibir una trayectoria de señalización de CD40 mediada por ligando CD40 en una célula que expresa CD40 humano, en donde dicho método comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de un anticuerpo monoclonal anti-CD40 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

15

20

17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicha célula que expresa CD40 humano es una célula B humana normal o una célula B humana maligna y dicha trayectoria de señalización de CD40 es de supervivencia de célula B.

25

18. Un método *in vitro* para identificar un anticuerpo que tiene una actividad antagonista hacia las células que expresan CD40, que comprende desarrollar un ensayo de

P-789
Rvs modificadas
11-11-11

unión competitivo con un anticuerpo monoclonal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

5 19. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo monoclonal anti-CD40 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en donde dicha composición es una formulación farmacéutica líquida que comprende un amortiguador en una cantidad para mantener el pH de la formulación en un rango de pH 5.0 hasta pH 7.0.

15 21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en donde dicha formulación comprende adicionalmente un agente de isotonización en una cantidad que da la misma composición isotónica cercana.

20 22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, en donde dicho agente de isotonización es cloruro de sodio, dicho cloruro de sodio está presente en dicha formulación en una concentración desde 50 mM hasta 25 300 mM.

30 23. La composición farmacéutica de la reivindicación 22, en donde dicho cloruro de sodio está presente es dicha formulación en una concentración de 150 mM.

P-789
Rvs modificadas
11-11-11

24. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, en donde dicho amortiguador se selecciona del grupo que consiste de succinato, citrato, y amortiguadores de fosfato.

5 25. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, en donde dicha formulación comprende dicho amortiguador en una concentración de desde 1 mM hasta 50 mM.

10 26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, en donde dicho amortiguador es succinato de sodio o citrato de sodio en una concentración de desde 5 mM hasta 15 mM.

15 27. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26, en donde dicha formulación comprende adicionalmente un tensoactivo en una cantidad de desde 0.001% hasta 1.0%.

20 28. La composición farmacéutica de la reivindicación 27, en donde dicho tensoactivo es polisorbato 80, que está presente en dicha formulación en una cantidad de desde 0.001% hasta 0.5%.