

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 444

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE ANTICUERPOS ANTI-CD20 SELECCIONADOS DE RITUXIMAB, OCRELIZUMAB (2H7) Y OBINUTUZUMAB (GA101)".-Clase A61K 9/00.-Expediente número 12-040.141.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de Mayo 24 de 2016 y a mi solicitud de plazo de Agosto 19 de 2016.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador bajo los acápites de título, claridad de las reivindicaciones, descripción y nivel inventivo me permito presentar los siguientes argumentos técnicos, por medio de lo cual se superan completamente dichas objeciones.

3. **TÍTULO DE LA SOLICITUD.**

En primer lugar y en conexión con el título de la solicitud, el Señor Examinador menciona que las expresiones "(...) *muy concretada* (...) y (...) *anticuerpo anti-CD20* (...)” son inespecíficas y hacen general el alcance del título. Frente a esto, el señor Examinador sugiere cambiar las expresiones mencionadas por la denominación común internacional del anticuerpo anti-CD20 sustentado.

Tomando en consideración esta objeción y la sugerencia del señor Examinador, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

**"FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE ANTICUERPOS ANTI-CD20
SELECCIONADOS DE RITUXIMAB, OCRELIZUMAB (2H7) Y OBINUTUZUMAB
(GA101)"**

Sobre este particular, me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera clara el objeto de la invención, resaltando las características técnicas esenciales de la formulación farmacéutica reclamada. Por consiguiente, el nuevo título acata completamente la sugerencia presentada por el Señor Examinador a este respecto.

4. **MODIFICACIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO DE LA SOLICITUD.**

Ahora bien, me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar una modificación al **capítulo reivindicatorio** presentado junto con este memorial, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con la mencionada modificación al **capítulo reivindicatorio**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que las nuevas reivindicaciones definen de forma más precisa y limitada la formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 lo cual es el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- **Nueva Reivindicación 1:** Corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada, la cual ha sido modificada y ahora menciona rangos específicos de los componentes presentes en la Formulación farmacéutica para la administración subcutánea de un anticuerpo anti-CD20 farmacéuticamente activo seleccionado del grupo consistente en Rituximab, Ocrelizumab (2H7) y Obinutuzumab (GA101), los cuales se encuentran plenamente soportados dentro de la descripción y los ejemplos de la invención.

En este sentido, dichos rangos corresponden a:

- a. 25-120 mg/mL del anticuerpo anti-CD20 seleccionado del grupo consistente de Rituximab, Ocrelizumab (2H7) y Obinutuzumab (GA101);
- b. 10 a 50 mM de un agente tampón seleccionado del grupo consistente de ácido acético, ácido cítrico, buffer histidina y L-histidina/HCl, que mantenga el pH en $5,5 \pm 2,0$;
- c. 5 a 250 mM de un estabilizador o una mezcla de dos o más estabilizadores;
- d. 0,01 a 0,1 % de un surfactante no iónico seleccionado del grupo consistente de polisorbato 20, polisorbato 80 y copolímero polietileno-polipropileno; y
- e. 2.000 U/ml o 12.000 U/ml de enzima hialuronidasa rHuPH20.

Adicionalmente, en esta reivindicación se ha eliminado la referencia a que la formulación farmacéutica es "*estable, altamente concentrada*".

- **Nueva Reivindicación 2:** Corresponde a la reivindicación 2 actualmente presentada, la cual ha sido modificada y ahora incluye rangos concretos para el agente tampón de la formulación farmacéutica que se encuentran dentro del rango establecido en la nueva reivindicación 1.

Adicionalmente, en esta reivindicación se ha eliminado la referencia a que la formulación farmacéutica es "*estable, altamente concentrada*".

- **Nueva Reivindicación 3:** Corresponde a la reivindicación 3 actualmente presentada, en donde se ha eliminado la referencia a que la formulación farmacéutica es "*estable, altamente concentrada*".
- **Nuevas Reivindicaciones 4-8:** Corresponden a las reivindicaciones 4-8 actualmente presentadas, en donde se han modificado los rangos del agente tampón y del estabilizador de la formulación farmacéutica de acuerdo a la limitación hecha en la nueva reivindicación 1.

Adicionalmente, en estas reivindicaciones se ha eliminado la referencia a que la formulación farmacéutica es "*estable, altamente concentrada*".

- **Nuevas Reivindicaciones 9-33:** Corresponden a las reivindicaciones 9-33 actualmente presentadas, en donde se ha eliminado la referencia a que la formulación farmacéutica es "*estable, altamente concentrada*".

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 33 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a la formulación farmacéutica para la administración subcutánea de un anticuerpo anti-CD20 farmacéuticamente activo, seleccionado del grupo consistente en Rituximab, Ocrelizumab (2H7) y Obinutuzumab (GA101), que es objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas del capítulo descriptivo.

5. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

De manera general el señor Examinador considera que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado carece de claridad y concisión debido a:

- ✓ "*El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger.*"

Con referencia a la anterior objeción, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado con el propósito de limitar el alcance de la materia y restringirla, de manera que la formulación farmacéutica aquí descrita permita una comparación óptima con el estado del arte.

Ahora, con referencia al número de reivindicaciones independientes, me permito manifestar que dicha cantidad de ninguna manera inhibe la capacidad de una persona versada en la materia para definir el objeto que la presente solicitud busca proteger.

En este sentido, me permito mencionar que en el numeral 2.6.4.1 de la Guía para examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad se establece *"Una reivindicación independiente es la que contiene todas las características esenciales de la invención y es autosuficiente. La solicitud puede contener más de una reivindicación independiente, de producto o de proceso (...)".* Por lo tanto, de manera atenta solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"Las reivindicaciones 1 y 24-33 no son claras porque denominan a los anticuerpos con diferentes nombres a través de los términos rituximab, ocrelizumab, obinutuzumab, GA101 y 2H7; se sigue denominar los anticuerpos mediante las siguientes expresiones: rituximab, obinutuzumab (GA101) y ocrelizumab (2H7)."*

Con base en la anterior objeción, me permito manifestar que las nuevas reivindicaciones 1 y 24-33 han sido modificadas y ahora al hacer referencia a los anticuerpos anti-CD20, éstos se mencionan como Rituximab, Obinutuzumab (GA101) y Ocrelizumab (2H7).

Por lo tanto, de manera atenta solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"Las Reivindicaciones 1-33 no son claras porque la expresión "(...) muy concentrada (...) " es general y no permite establecer el objeto de las reivindicaciones, se sugiere eliminar dicha expresión o incluir el rango de concentración probado."*

Teniendo en cuenta lo mencionado por el Señor Examinador, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio fue modificado para especificar de manera más concreta los rangos de los componentes que conforman la formulación farmacéutica.

Adicionalmente, me permito manifestar que la expresión *"muy concretada"* fue eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito que la objeción establecida sea retirada.

- ✓ *"Las reivindicaciones 1, 3, 12 y 15-33 no son claras porque el término "estable" refiere un resultado a alcanzar y no definen a la formulación, puesto que las reivindicaciones*

incluirían no sólo la solución propuesta por la solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto."

En consideración a lo anterior, me permito manifestar que el término "estable" ha sido eliminado del nuevo capítulo reivindicatorio. En consecuencia, se considera que se supera esta objeción.

- ✓ *"Las reivindicaciones 1, 3 y 15-33 no son claras porque el pH refiere un resultado a alcanzar y no definen a la formulación, puesto que las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por la solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto."*

En conexión con lo anterior me permito llamar la atención al hecho que, dentro del ámbito de las patentes, es aceptado que cierto tipo de invenciones pueden ser caracterizadas adicionalmente por parámetros. En este sentido, me permito resaltar que las reivindicaciones del nuevo capítulo reivindicatorio incluyen específicamente como parámetro medible el pH, el cual permite una definición completa de la materia reivindicada.

De esta manera, la mención del pH se hace con el fin de distinguirla aún más del estado del arte, y de ninguna manera corresponde a un resultado a alcanzar.

A la luz de todo lo discutido anteriormente, me permito reiterar que el introducir este parámetro dentro de la definición de la formulación farmacéutica aquí reclamada constituye una restricción importante al alcance de la invención, toda vez que la protección reclamada se limita únicamente a la materia que cumpla con todas las características mencionadas.

Ahora, tal y como se observa en todo el nuevo capítulo reivindicatorio, la caracterización del objeto de la presente invención no se hace únicamente a través del parámetro de pH. Es así como me permito resaltar que, junto a los componentes que conforman la formulación farmacéutica y los rangos de los mismos, se caracteriza de manera clara y concisa el objeto de la invención.

En vista de estos hechos, resulta evidente que la materia reclamada no sólo está adecuadamente definida, sino que además sus características esenciales la distinguen del arte previo y deben ser tomadas en consideración al realizar la evaluación de la solicitud. Por todo lo anterior, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"La reivindicación 1 no es clara porque el término "aproximadamente" es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto."*

Con referencia a la anterior objeción, me permito resaltar que el término "aproximadamente" ha sido eliminado del nuevo capítulo reivindicatorio con el fin de especificar un rango concreto para cada uno de los componentes que conforman la formulación farmacéutica.

Así entonces, me permito resaltar que la objeción a este respecto es superada.

- ✓ *"La reivindicación 1 no es clara porque incluye la expresión "(...) de dos o más (...)" precediendo una característica no es limitativa, porque hace opcional a la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente."*

Sobre la anterior objeción, me permito muy amablemente resaltar que la expresión "dos o más" si bien es amplia, de ninguna manera hace opcional a los estabilizadores que pueden comprender la formulación farmacéutica de la presente invención.

Contrario a lo que afirma el señor Examinador, el término "dos o más" permite una comparación con el estado de la técnica, de forma que, por ejemplo, un documento que divulgase la característica de "cero" (0), se podría comparar con la materia-objeto de las reivindicaciones y claramente no caería dentro de la característica técnica "dos o más". Cualquier otro número, por ejemplo 2, 3, 7 o 100, sí caería dentro de dicha característica y, por lo tanto, la anticiparía. Por ello, aunque este término sea amplio, no significa que no sea claro, ya que sí permite la comparación con el estado de la técnica.

Es importante resaltar que dichos términos no son imprecisos, tal como lo sería el término "aproximadamente", el cual en efecto introduce cierta indeterminación de los límites del valor correspondiente.

Además, términos como "uno o más" o "dos o más", no sólo aparecen en multitud de patentes concedidas en numerosos países, sino también en varias patentes recientemente concedidas en Colombia.

En vista de tales argumentos, muy amablemente me permito solicitar que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"Las reivindicaciones 1 y 2-9 no son claras porque definen a los excipientes en términos de su función dentro de la composición a través de los términos "tampón", "estabilizador", "estabilizadores" y "surfactante no iónico"; se recuerda que los excipientes de formulación se deben definir en términos de su nombre común especificando para cada uno de estos sus proporciones probadas, se sugiere hacer las aclaraciones pertinentes."*

Con base en lo anterior, me permito resaltar que los términos objetados por el Señor Examinador son totalmente conocidos en el ámbito de la invención, por lo que una persona normalmente versada en la materia tendría pleno conocimiento de los mismos y entendería que los mismos son elementos necesarios en toda formulación farmacéutica.

Adicionalmente, me permito manifestar que en las páginas 45, 46 y 49 de la memoria descriptiva se encuentran definidos los términos "tampón", "estabilizador", "estabilizadores" y "surfactante no iónico", por lo que es totalmente claro dentro del contexto de la invención el significado de los mismos.

En este sentido, me permito mencionar que el numeral 2.6.5.1. de la Guía para examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad se establece que:

"El significado y alcance de las palabras de las reivindicaciones debe ser el que normalmente se les da en el área técnica de la solicitud, y tiene que ser claro para la persona del oficio normalmente versada en la materia con la sola lectura de las reivindicaciones. (...) En consecuencia, el examinador debe leer cada reivindicación dando a las palabras el significado y alcance que tienen normalmente en el estado de la técnica a menos que la descripción les dé un significado especial. (...)"

Por lo tanto, de manera atenta solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"Las reivindicaciones 1-2, 4-8 y 10 no son concisas porque las definiciones de anticuerpos anti-CD20, agente tampón, estabilizador y surfactante son generales, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de los ingredientes de formulación junto a sus proporciones que han sido probados(as), es decir, que se encuentran debidamente sustentados de acuerdo a lo presentado en el siguiente cuadro".*

Teniendo en consideración las sugerencias del Señor Examinador, me permito manifestar que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado y ahora especifica de manera concreta los rangos de cada uno de los componentes presentes en la formulación farmacéutica para la administración de un anticuerpo anti-CD20.

En conexión con lo anterior, me permito resaltar que los valores del anticuerpo anti-CD20, el agente tampón, el estabilizador o mezcla de estos, el surfactante iónico y la enzima mencionada a lo largo del capítulo reivindicatorio resultan una generalización pertinente de la materia ejemplificada y sustentada en la memoria descriptiva de la invención.

Por lo tanto, es claro que la materia ahora reivindicada cumple con los requerimientos solicitados por el Señor Examinador, entonces, de manera atenta solicito que la objeción al respecto sea retirada.

- ✓ *"La reivindicación 14 reclama una forma liofilizada de la formulación farmacéutica, pero dentro del capítulo descriptivo no se sustenta la mejor manera conocida por la solicitante para desarrollar forma liofilizadas; se sugiere hacer las aclaraciones necesarias."*

En conexión con la anterior objeción, me permito resaltar que en la página 48 de la memoria descriptiva de la invención se establece lo siguiente:

"El término "liofilizado" empleado aquí en relación con la formulación según la invención indica una formulación que se ha secado por congelación y posterior sublimación del hielo del contenido congelado por cualquier método de liofilización ya conocido en la técnica, por ejemplo con las máquinas de liofilización disponibles en el mercado."

Por lo tanto y contrario a lo que establece el Señor Examinador, si existe sustento dentro de la memoria descriptiva de la invención sobre formas liofilizadas, además, me permito manifestar que este tipo de formulaciones son totalmente conocidas en el estado de la técnica, por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia entendería por completo la referencia de una forma liofilizada dentro de la presente invención.

Así entonces, solicito que la objeción al respecto sea retirada.

- ✓ *"Las reivindicaciones independientes 15-23 presentan modalidades preferentes de la reivindicación 1, es decir, son dependientes de dicha cláusula; por lo anterior se sugiere incluir en reivindicaciones dependientes la materia reclamada en las cláusulas 15-23."*

"Las reivindicaciones independientes 24-33 presentan modalidades preferentes de la reivindicación 1, es decir, son dependientes de dicha cláusula; por lo anterior se sugiere incluir en reivindicaciones dependientes la materia reclamada en las cláusulas 24-33."

En conexión a los anteriores señalamientos, me permito resaltar que si bien las reivindicaciones 15-33 son modalidades preferentes de la reivindicación 1, éstas revelan formulaciones farmacéuticas puntuales que cumplen con cada uno de los valores establecidos en la nueva reivindicación 1 y que deben ser consideradas como características esenciales de la invención.

Sin embargo, me permito mencionar que en el numeral 2.6.5.4 de la Guía para examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad se establece: *"Las reivindicaciones deben contener todas las características técnicas esenciales de la invención. Por lo tanto, el examinador las debe extraer para efectos del estudio de comparación con el estado de la técnica."*

Por lo tanto y en vista que las nuevas reivindicaciones 15-33 comprenden materia relevante y específica que debe ser considerada, de manera atenta solicito que la objeción al respecto sea retirada.

- ✓ *"Las reivindicaciones 24-30 definen que la concentración del anticuerpo anti-CD20 en la formulación está comprendida entre 30mg/ml a 50mg/ml, pero de acuerdo a lo establecido en el capítulo descriptivo las formulaciones altamente concentradas de la invención presentan concentraciones de anticuerpo anti-CD20 entre 100mg/ml a 150mg/ml (Ver Pág. 92); se sugiere hacer las aclaraciones necesarias."*

Con base en lo anterior, de manera atenta me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado, específicamente, la nueva reivindicación 1 ahora menciona que la formulación farmacéutica para la administración subcutánea de un anticuerpo anti-CD20 farmacéuticamente activo, comprende a) 25-120 mg/mL del anticuerpo anti-CD20 seleccionado del grupo que consiste de Rituximab, Ocrelizumab (2H7) y Obinutuzumab (GA101).

En este sentido, me permito mencionar que las concentraciones del anticuerpo anti-CD20 establecidas en las reivindicaciones 24-30 (25, 30 y 50 mg/mL específicamente) se encuentran dentro del rango ahora establecido en la nueva reivindicación 1.

En conexión con lo anterior, me permito resaltar que las formulaciones ejemplificadas y con sustento dentro de la memoria descriptiva de la solicitud comprenden 120 mg/mL de Rituximab (Páginas 109, 110), 25 mg/mL de Obinutuzumab (GA101) (Página 111), 30, 50 ó 100 mg/mL de Ocrelizumab (2H7) (Páginas 111 y 112).

Por lo tanto, las concentraciones ahora mencionadas en el nuevo capítulo reivindicatorio cuentan con pleno sustento dentro de las enseñanzas de la memoria descriptiva de la invención.

En vista de todas lo anterior, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso al reclamar Formulaciones farmacéuticas para la administración subcutánea de un anticuerpo anti-CD20, lo cual es objeto de la invención. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador y, por lo tanto, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. **DESCRIPCIÓN.**

Por otro lado, el Señor Examinador objeta la descripción de la presente invención ya que ésta no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla comoquiera que no define el desarrollo de las formas liofilizadas de la formulación.

Con base en lo anterior, me permito resaltar que la memoria descriptiva de la invención cuenta con las enseñanzas necesarias para que una persona versada en la materia entienda completamente el objeto de la misma.

Así entonces, y con referencia a la objeción del Señor Examinador en cuanto a las formas liofilizadas me permito mencionar que en la memoria descriptiva de la solicitud, específicamente, en la página 48 se menciona:

"El término "liofilizado" empleado aquí en relación con la formulación según la invención indica una formulación que se ha secado por congelación y posterior sublimación del hielo del contenido congelado por cualquier método de liofilización ya conocido en la técnica, por ejemplo con las máquinas de liofilización disponibles en el mercado."

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la técnica entendería por completo la referencia a una forma liofilizada.

Adicionalmente a lo anterior, me permito señalar que el numeral 2.7 de la Guía para examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad se establece que:

"El examinador debe tener en cuenta que la solicitud de patente debe incluir una descripción del invento que sea clara, para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda comprender cuál es el problema técnico que se pretende resolver y cuál es la solución propuesta por la solicitud para que pueda ponerla en práctica."

Así entonces y de conformidad con la sugerencia del señor Examinador, me permito señalar que se ha limitado considerablemente el alcance de la invención, en cuanto a que se han definido de manera particular los rangos de los componentes presentes en la formulación farmacéutica (*la cual es una versión más restringida y limitada de la materia originalmente presentada*). En este sentido, el nuevo capítulo reivindicatorio provee una formulación farmacéutica para la administración subcutánea de un anticuerpo anti-CD20 farmacéuticamente activa que cuenta con pleno sustento en los ejemplos y ensayos de la descripción.

Además, me permito señalar que la solicitud de patente en cuestión comprende una descripción clara y suficiente de la invención para que pueda ser comprendida y ejecutada por una persona capacitada en la materia técnica. As su vez, vale la pena señalar que toda la información que está incluida en la descripción enseña a la persona versada en la materia las características estructurales y funcionales de las formulación farmacéuticas aquí descritas.

En vista de todo lo anterior, me permito resaltar que la descripción de la solicitud en estudio, tal como ha sido presentada, es clara y suficiente, ajustándose completamente a las exigencias del Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1-33 actualmente presentadas carecerían de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **US20090196879 (D1)**, **U20070071675 (D2)**, **WO2009080541 (D3)**, **WO2006084264 (D4)** y **WO2008063776 (D5)**.

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador inicialmente asegura que los documentos D1 y D4 corresponden al arte anterior más cercano a la invención ya que divulgan composiciones que comprenden un anticuerpo anti-CD20 seleccionado de Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab, GA101, BCX-301, Veltuzumab, and DXL 625 (Pág.7, [Párr. 0066] y Pág.11, Rv. 6, documento D1) y formulaciones que comprenden al anticuerpo humanizado anti-CD20 2H7, tampón citrato, trehalosa y polisorbatos (Pág. 57, Líneas 10-19 y Pág.88, Rv. 55, documento D4) respectivamente.

Asimismo, el Señor Examinador establece que los documentos D2, D3 y D5 se refieren a composiciones farmacéuticas que de igual manera comprenden anticuerpos anti-CD-20.

Teniendo en cuenta lo anterior, el Señor Examinador establece las siguientes diferencias entre la materia reclamada en la presente invención y las enseñanzas del arte anterior:

- ✓ Las diferencias entre la formulación, definida en la reivindicación 1 de la presente invención y la formulación revelada en el documento D1 consiste en que la formulación reclamada establece rangos de concentración para el anticuerpo anti-CD20 de 120±20mg/ml, para el agente tampón de 1-1000mM, para el estabilizador de 1-500mM, para el surfactante no iónico de 0,01%-0,1% y para la enzima rHuPH20 de 2000 U/ml-12.000U/ml.
- ✓ La diferencia entre la formulación, definida en la reivindicación 24 de la presente invención y la formulación revelada en el documento D1 consiste en que la formulación reclamada incluye al anticuerpo GA101 (25mg/ml), L-histidina (20mM), trehalosa dihidratada (240mM), poloxámero 188 (0,02%) y enzima hialuronidasa rHUPH20 (2000U/ml).
- ✓ La diferencia entre la formulación, definida en la reivindicación 25 de la presente invención y la formulación revelada en el documento D4 consiste en que la formulación reclamada incluye acetato de sodio 30mM.

En consecuencia, el Señor Examinador establece que la persona del oficio normalmente versada utilizaría la combinación de las enseñanzas de los documentos del estado del arte anterior, para así llegar al objeto de las reivindicaciones 1, 24 y 25.

Con referencia a lo anterior, de manera atenta me permito resaltar que las referencias citadas solas o en combinación fallan en divulgar o sugerir la formulación farmacéutica tal y como se encuentra reclamada en la presente solicitud con cada una de sus características y componentes esenciales.

Así entonces, me permito resaltar que el documento D1 se refiere a anticuerpos de unión CD20 o fragmentos de los mismos para el tratamiento del síndrome de fatiga crónica o encefalomiелitis miálgica.

En conexión con lo anterior, me permito mencionar que dicho documento del estado del arte no menciona en absoluto las formulaciones específicas de la presente invención, a pesar de que se mencionan anticuerpos específicos CD20, el documento D1 de ninguna manera puede ser relevante para afectar la actividad inventiva de la solicitud.

Por otra parte, el documento D2 (US20070071675) se refiere a proteínas de unión multivalente y multiespecíficas modificadas, métodos de fabricación, y específicamente a los usos de dichas proteínas en la prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias y agudas, crónicas y otras enfermedades.

En este sentido, es relevante mencionar que el Documento D2, en su reivindicación dependiente 2 menciona dominios de cadena pesada VD1 y VD2. Estos son constructos de dominio variable de cadena pesada, es decir biespecíficos y constructos incluso multiespecíficos capaces de unirse a dos o más antígenos, es decir, que los constructos de la reivindicación 1 del documento D2 se establecen de acuerdo a la fórmula VD1- (X1) n-VD2-C (X2)n.

Con base en lo anterior, dichos constructos tienen diferentes especificidades de unión a antígeno para VD1 y VD2, lo cual no es objeto de la presente invención, pues como se mencionó, la molécula de anticuerpo empleada en la presente solicitud es el anticuerpo monoclonal anti-CD20 conocido en el estado de la técnica, y seleccionado del grupo consistente en: Rituximab, Ocrelizumab y Obinutuzumab.

Entonces, con lo anterior es claro la presente solicitud no busca modificar la estructura del anticuerpo (anti-CD20) para obtener una molécula de unión biespecífica o multiespecífica.

Adicionalmente, las reivindicaciones 24 y 25 de la referencia D2, cubren cientos de proteínas diana para dichos constructos biespecíficos y multiespecíficos, comenzando por ABCF1 y terminando con CTLA-4.

En conexión con lo anterior, vale la pena resaltar que el párrafo 0017 de dicho documento establece que:

*"En otra forma de realización preferida, las proteínas de unión divulgadas anteriormente son capaces de unirse a uno o más objetivos. Preferiblemente, el objetivo se selecciona de entre el grupo formado por citoquinas, proteínas de superficie celular, enzimas y receptores. Preferiblemente, la proteína de unión es capaz de modular una función biológica de uno o más objetivos. Más preferiblemente, la proteína de unión es capaz de neutralizar uno o más objetivos. La proteína de unión de la invención es capaz de unirse a citoquinas seleccionadas del grupo que consiste de linfoquinas, monoquinas, y hormonas de polipéptidos. En una realización específica la proteína de unión es capaz de unir pares de citoquinas seleccionadas del grupo que consiste de IL-1 [alfa] y la IL-1 [beta]; IL- 12 e IL-18, TNF [alfa] e IL-23, TNF [alfa] e IL-13; TNF e IL- 18; TNF e IL-12; TNF e IL-1 beta; TNF y MIF; TNF e IL-17, y TNF e IL-15; TNF y VEGF; VEGFR y EGFR; de IL- 13 e IL- 9; de IL-13 e IL-4 ; de IL-13 e IL-5 ; de IL-13 e IL-25; de IL-13 y TARC; de IL-13 y MDC; IL-13 y MIF; de IL-13 y TGF-[beta]; de IL-13 y LHR agonista; de IL-13 y CL25; de IL-13 y SPRR2a; de IL- 13 y SPRR2b; de IL-13 y ADAM8; y TNF [alfa] y PGE4, IL-13 y PED2, TNF y PEG2. En otra realización, la proteína de unión de la invención es capaz de unir pares de blancos seleccionados del grupo que consiste de **CD138 y CD20**; CD138 y CD40; **CD19 y CD20**; **CD20 y CD3**; CD38 y CD138; **CD38 y CD20**; CD38 y CD40; **CD40 y CD20**;*

CD-8 e IL-6; CSPG y RGM A; CTLA4 y BTNO2; IGF1 y IGF2; IGF1/2 y Erb2B; de IL- 12 y TWEAK; de IL- 13 e IL - 1[beta]; MAG y RGM; de NgR y RGM A; NogoA y RGM A; OMgp y RGM A; PDL-1 y CTLA4; RGM A y RGM B; Te38 y TNF [alfa]; TNF [alfa] y Blys; TNF [alfa] y de CD-22; TNF[alfa] y CTLA-4; TNF[alfa] y GP130; TNF [alfa] e IL-12p40, y TNF[alfa] y el ligando de RANK.” (Énfasis añadido).

Entonces, es claro que todas las proteínas de unión mencionadas no se unen a un solo antígeno, sino a más de uno. Por lo tanto, el **número de proteínas de unión divulgadas en este documento es inmenso, y además, todas ellas son biespecíficas o multiespecíficas, en donde entre el inmenso número de proteínas de unión, solo unas pocas se unen a CD20 y otra molécula**, tal como CD138, CD19, CD3, CD38 o CD40.

Con base en lo anterior, me permito manifestar que una formulación de anticuerpos biespecíficos o multiespecíficos de numerosas especificidades necesita cumplir por completo diferentes requisitos. Es por lo que, el documento D2 al revelar millones de diferentes posibilidades para los péptidos de unión y sus formulaciones, éste de ninguna manera podría afectar la actividad inventiva de la presente invención.

En adición a lo mencionado, el párrafo 0038 de dicho documento del arte se refiere a diferentes modos de administración de dichos constructos biespecíficos y multiespecíficos, es decir, de forma parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarticular, intrabronquial, intraabdominal, intracapsular, entre otras.

Por su parte, el párrafo 0184 de esta anterioridad se refiere a composiciones farmacéuticas de dichos constructos biespecíficos y multiespecíficos para la administración parenteral en general.

Así entonces, es evidente que si bien este documento del arte se refiere a anticuerpos CD20 y además menciona la enzima hialuronidasa de manera general, no existen composiciones específicas descritas tal y como se mencionan en la presente invención. Por lo tanto, el documento D2 tampoco puede ser considerado relevante para afectar la actividad inventiva de la presente invención.

Ahora, me permito manifestar que el Documento D3 (WO2009 / 080541) se refiere a formulaciones muy específicas del anticuerpo monoclonal humano anti-CD20 huMabCD20, por lo que es evidente que este documento no se refiere a una formulación muy concentrada o a un co-formulación con una hialuronidasa para la administración subcutánea. Por lo tanto, el documento D3 de ninguna manera es relevante para la actividad inventiva de la presente invención.

Por otro lado, el Documento D4 (WO2006/084264) se refiere a anticuerpos anti-CD20 monoclonales humanos 2H7, por ejemplo variantes v511, 2H7v y 114 en general, en donde se mencionan de manera breve formulaciones muy específicas del anticuerpo anti-CD20 monoclonal humano 2H7.v511 y 2H7v 114.

Asimismo, este documento **no se refiere** a una formulación de dosis concentrada o a un co-formulación con una hialuronidasa para la administración subcutánea. Por lo tanto, el documento D4 tampoco es relevante para afectar la actividad inventiva de la presente invención.

Finalmente, me permito mencionar que el Documento D5 (WO2008/ 063776) se refiere a anticuerpos que se unen a la linfotóxina-alfa y no a los anticuerpos anti-CD20 monoclonales humanos. Entonces, y a pesar de que se menciona la enzima rHuPH20, la cual no se discute en lo absoluto, este documento no se refiere a una formulación de dosis concentrada o a un co-formulación de un anticuerpo CD20 con una hialuronidasa para la administración subcutánea. Por lo tanto, el documento D5 tampoco es relevante para afectar la actividad inventiva de la presente solicitud.

De esta manera y en consideración a lo mencionado, me permito resaltar que la presente invención, tal y como se encuentra reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio, se refiere a formulaciones concentradas que comprenden tres anticuerpos seleccionados de Rituximab, Ocrelizumab (2H7), Obinutuzumab (GA101), las cuales se encuentran co-formuladas con altas concentraciones de la enzima hialuronidasa rHuPH20, la cual tiene una estabilidad sorprendente a largo plazo.

En este sentido, me permito mencionar que no es rutinaria la formulación de dos proteínas diferentes en una solución líquida altamente concentrada, cuya formulación es estable durante un tiempo prolongado, el cual corresponde a un requerimiento esencial para la formulación comercial de un producto terapéutico.

De esta manera, me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio, tal y como se encuentra adjunto al presente memorial, proporciona una formulación farmacéutica estable que comprende **25-120 mg/mL** de uno de los anticuerpos anti-CD20 seleccionados del grupo consistente en **Rituximab, Ocrelizumab (2H7), Obinutuzumab (GA101)** y una alta concentración de 2.000 U/mL o 12.000 U/mL de enzima hialuronidasa rHuPH20, en combinación con rangos específicos de un agente tampón, seleccionado del grupo consistente de ácido acético, ácido cítrico, buffer histidina y L-histidina/HCl, un estabilizador y un surfactante no-iónico seleccionado del grupo consistente de polisorbato 20, polisorbato 80 y copolímero polietileno-polipropileno, respectivamente.

En otras palabras, la presente invención, proporciona formulaciones líquidas nuevas con dos proteínas diferentes en concentraciones altas, las cuales se caracterizan por tener una alta estabilidad sobre cierto periodo de tiempo, lo cual debe ser considerado como un efecto sorprendente frente a las formulaciones que hoy en día se divulgan en el estado del arte.

Lo anterior debe ser tenido en cuenta por el Señor Examinador, ya que de hecho, normalmente un experto en la materia esperaría que la alta concentración de hialuronidasa rHuPH20 pudiera tener un impacto negativo en la estabilidad de las formas de administración subcutáneas concentradas.

Adicionalmente a lo mencionado, me permito mencionar que el Reporte Preliminar Internacional de Patentabilidad de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (Anexo I), establece que las reivindicaciones de la presente invención son consideradas nuevas e inventivas.

Con base en lo anterior, en dicho Reporte se concluye lo siguiente:

"Sin embargo, la extensión de los resultados obtenidos con respecto a la estabilidad a largo plazo de altas dosis de co-formulación de un anticuerpo CD20, incluyendo una enzima hialuronidasa durante periodos de 26 hasta 96 semanas con formulaciones de anticuerpos CD20 en, por ejemplo, 50, 100 y 120 mg/mL a 2-8°C se considera sorprendente."

Por lo tanto, me permito manifestar que el Rituximab es conocido por ser susceptible a la agregación incluso a bajas concentraciones (0,2 a 10 mg/ mL). Lo anterior fue establecido por Andersen *et al.* (Protein Science 19: 279-290 (2010), (Anexo II)) quién evaluó la agregación de IgG1 usando Rituximab como un sistema modelo.

De igual manera, se conoce que las composiciones de Rituximab incluyen variantes de carga (Moorhouse *et al.* J. Pharm Biomed Análisis 16: 593-603 (1997), (Anexo III)), y la alteración de la distribución de tales variantes podría potencialmente alterar las actividades biológicas del anticuerpo.

Por otro lado, en septiembre de 2009 se sabía que era un reto la preparación de formulaciones estables que contienen altas concentraciones de una proteína (por ejemplo, aproximadamente 50-350mg/mL de Rituximab), tal y como lo explica Shire *et al.* (J. Pharmaceutical Sciences 93: 1390-1402) (2004, (Anexo IV)), quien establece que:

"El desarrollo de formulaciones de alta concentración de proteínas también da lugar a varios problemas de fabricación, de estabilidad, de análisis y de entrega. [...] la degradación dependiente de la concentración de agregación es el mayor desafío para

el desarrollo de formulaciones de proteínas en estas concentraciones más altas. Además del potencial para la agregación de proteínas no-nativas y formulaciones particuladas, puede producir auto-asociación reversible, lo que contribuye a las propiedades tales como la viscosidad, que complica la entrega por inyección. Viscosidades mayores, también complican la fabricación de altas concentraciones de proteínas por métodos de filtración". (Ver, Resumen de Shire)

Así entonces, en vista del potencial de Rituximab al agregarse a incluso concentraciones relativamente bajas (por ejemplo 0,2 a 10 mg/mL) tal y como se señaló anteriormente, es sorprendente que la preparación de formulaciones de alta concentración de Rituximab (por ejemplo, aproximadamente 50-350 mg/mL) se mantenga estable durante largo tiempo de almacenamiento.

Por lo tanto, es evidente que esta tarea es aún más difícil en el caso de que dos proteínas muy diferentes (el anticuerpo IgG1 Rituximab y la enzima rHuPH20) sean formuladas juntas. Tales combinaciones son difíciles de trabajar. Por lo general requieren que los científicos resuelvan una compleja serie de problemas: (i) encontrar un factor determinante para la estabilidad entre la primera y la segunda proteína, respectivamente, (ii) considerar, analizar y minimizar nuevas reacciones químicas, y (iii) analizar, entender y evitar interacciones fisicoquímicas proteína-proteína no deseadas y resultantes de la agregación de proteínas.

Entonces, es relevante que para la combinación de dos proteínas diferentes en una sola formulación, los inventores de la presente solicitud tuvieron que encontrar un equilibrio entre todos estos parámetros de formulación. Al mismo tiempo, se enfrentaron con nuevos problemas de inestabilidad debido a la co-formulación, ya que al igual que Rituximab, la enzima rHuPH20 también era propensa a problemas significativos de inestabilidad.

Lo anterior, fue reconocido en el año 1952 (Ver por ejemplo la patente de Estados Unidos número 2.795.529, Anexo V). Esta patente informa que la desactivación observada de la hialuronidasa se debe a reacciones complejas, y además se encontró que el EDTA, que se utiliza a una concentración de 0,1 a 1,0 M, junto con NaCl y CaCl₂, ayuda a solventar tales problemas de inestabilidad.

Ahora, en el caso de formulaciones que comprenden dos proteínas activas, las interacciones proteína-proteína deben ser consideradas, ya que éstas pueden conducir a nuevas vías fundamentales de la agregación de proteínas o la inactivación. Las interacciones proteína-proteína son en gran medida gobernadas por las interacciones carga-carga que fueron dramáticas para la combinación anticuerpo-enzima en la solicitud de patente estadounidense mencionada.

Lo mismo es cierto para Obinutuzumab (GA101) y Ocrelizumab (2H7), por lo tanto, por las razones expuestas anteriormente, a la fecha de presentación de la presente solicitud no se esperaba que el Rituximab, Obinutuzumab (GA101) o Ocrelizumab (2H7) y rHuPH20 pudieran ser co-formulados en una formulación que comprende Rituximab, Obinutuzumab o Ocrelizumab en una concentración elevada (alrededor de 50-350mg /mL) de tal manera que la formulación permaneciera estable en el tiempo.

Es así entonces, que las sorprendentes co-formulaciones de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1, 24 y 25 de la presente invención, son inventivas sobre la combinación de las enseñanzas de los documentos D1, D2, D3, D4 y D5.

Por lo tanto, las formulaciones objetadas de las reivindicaciones 1, 24 y 25 de la presente invención deben ser consideradas inventivas sobre las enseñanzas de la técnica anterior, así como las co-formulaciones específicas de dichas reivindicaciones, las cuales son inesperadamente estables durante un largo periodo de tiempo.

En conclusión, me permito manifestar que los resultados experimentales descritos en el Ejemplo 1 de la presente invención, son sorprendentes para el experto en la técnica. De esta manera y en vista de las inestabilidades conocidas de Rituximab, Obinutuzumab, Ocrelizumab y rHuPH20 y la anticipada incompatibilidad indicada anteriormente, una persona experta en la materia no habría esperado que una co-formulación sea estable en las condiciones de conservación pertinentes y más aún, permanecer estable durante largos períodos de tiempo (hasta 26 semanas) tal y como se da a conocer en los datos experimentales en las tablas de las páginas 102-111 de la presente invención.

Así entonces, el punto no es si un experto en la materia podría haber llegado a la invención mediante la adaptación de las enseñanzas de los documentos del estado del arte referenciados, sino que si lo hubiera hecho de esa manera, ¿por qué estos documentos lo motivaron a hacerlo con la expectativa de resolver el problema técnico objetivo?

Es más, ¿qué razón tendría la persona versada en la materia para que, a la luz del problema resuelto por la presente invención, decidiera efectuar modificaciones en las enseñanzas del estado del arte, si no existe sugerencia alguna sobre una mejora o efecto sorprendente en referencia a una estabilidad a largo plazo?

En conexión con lo anterior, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para hacer esta particular combinación sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "*hindsight*" o análisis "*Ex post facto*".

En este sentido y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "*saltar a la vista de manera clara y directa*" a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1- D5, una formulación farmacéutica líquida estable como la de la presente invención, es claro que los documentos del arte no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

En consecuencia, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del nuevo capítulo reivindicatorio presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1-D5, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

8. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar formulaciones farmacéuticas para la administración subcutánea de un anticuerpo anti-CD20 farmacéuticamente activo y están plenamente soportados dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que las formulaciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo anti-CD20, lo cual es objeto de la solicitud en estudio, de ninguna manera resultaría evidente para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de dichos documentos, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

9. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- (i) Copia de las páginas **129 a 133** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **33 reivindicaciones**.
- (ii) Copia de los documentos mencionados a continuación:
 - **Anexo I:** Reporte Preliminar Internacional de Patentabilidad de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual.
 - **Anexo II:** Christian Beyschau Andersen *et al.*, Aggregation of a multidomain protein: A coagulation mechanism governs aggregation of a model IgG1 antibody under weak thermal stress.

- **Anexo III:** K.G. Moorhouse *et al.*, Validation of an HPLC method for the analysis of the charge heterogeneity of the recombinant monoclonal antibody IDEC-C2B8 after papain digestion.
- **Anexo IV:** Steven J. Shire *et al.*, Challenges in the Development of High Protein Concentration Formulations.
- **Anexo V:** patente de Estados Unidos número 2.795.529.

10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionesip@lloredacamacho.com
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica para la administración subcutánea de un anticuerpo anti-CD20 farmacéuticamente activo, seleccionado del grupo consistente en Rituximab, Ocrelizumab (2H7) y Obinutuzumab (GA101), que comprende:
 - a. 25-120 mg/mL del anticuerpo anti-CD20 seleccionado del grupo consistente de Rituximab, Ocrelizumab (2H7) y Obinutuzumab (GA101);
 - b. 10 a 50 mM de un agente tampón seleccionado del grupo consistente de ácido acético, ácido cítrico, buffer histidina y L-histidina/HCl, que mantenga el pH en $5,5 \pm 2,0$;
 - c. 5 a 250 mM de un estabilizador o una mezcla de dos o más estabilizadores;
 - d. 0,01 a 0,1 % de un surfactante no iónico seleccionado del grupo consistente de polisorbato 20, polisorbato 80 y copolímero polietileno-polipropileno; y
 - e. 2.000 U/ml o 12.000 U/ml de enzima hialuronidasa rHuPH20.
2. Una formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según la reivindicación 1, en la que el agente tampón tiene una concentración de 10 a 30 mM, preferiblemente 20 mM.
3. Una formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que el agente tampón proporciona un pH de 5,5 a 6,5, elegido con preferencia entre el grupo formado por los valores 5,5, 6,0, 6,1 y 6,5.
4. Una formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que el agente tampón es ácido acético o ácido cítrico a una concentración de 10 a 30 mM, preferiblemente 20 mM.

5. Una formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, donde el agente tampón es buffer histidina y preferiblemente L-histidina/HCl a una concentración de 10 a 30 mM, preferiblemente 20 mM.
6. Una formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en la que el estabilizador es un sacárido, p.ej. la α,α -trehalosa dihidratada o la sucrosa.
7. Una formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en la que el estabilizador es una sucrosa en una concentración de 180 a 240 mM, preferiblemente 210 mM.
8. Una formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, donde el estabilizador está a una concentración de 150 a 250 mM, preferiblemente 210 mM.
9. Una formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según una cualquiera de las reivindicaciones de 6 a 8, donde la metionina es usada como segundo estabilizador.
10. Una formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según la reivindicación 9, en la que la metionina está presente en una concentración de 5 a 25 mM, preferiblemente 5 a 15 mM y más preferiblemente 10 mM.
11. Una formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según la reivindicación 10, en la que la concentración del polisorbato es 0,02% (p/v) a 0,08 % (p/v), preferiblemente 0.02 a 0.06% (p/v) y más preferiblemente 0.06% (p/v).
12. La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, que es estable después de congelar y descongelar.
13. La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 en forma líquida.

14. La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 en forma liofilizada.
15. La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 que comprende 120 mg/mL Rituximab, 20 mM L-histidina, 210 mM trehalosa dihidratada, 10 mM metionina, 0.06% polisorbato 80, 2000 U/ml rHuPH20 a pH 5.5.
16. La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 que comprende 120 mg/mL Rituximab, 20 mM L-histidina, 210 mM trehalosa dihidratada, 10 mM metionina, 0.06% polisorbato 80, 2000 U/mL rHuPH20 a pH 6.1.
17. La formulación farmacéutica estable, del anticuerpo anti-CD20 que comprende 120 mg/mL Rituximab, 20 mM L-histidina, 210 mM trehalosa dihidratada, 10 mM metionina, 0.06% polisorbato 80, 12.000 U/mL rHuPH20 a pH 5.5.
18. La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 que comprende 120 mg/mL Rituximab, 20 mM ácido acético, 210 mM trehalosa dihidratada, 10 mM metionina, 0.06% polisorbato 20, 12.000 U/mL rHuPH20 a pH 5.5.
19. La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 que comprende 120 mg/mL Rituximab, 20 mM L-histidina, 210 mM trehalosa dihidratada, 10 mM metionina, 0.06% polisorbato 20, 12.000 U/mL rHuPH20 a pH 5.5.
20. La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 que comprende 120 mg/mL Rituximab, 20 mM L-histidina, 120 mM de cloruro de sodio, 10 mM metionina, 0.02% polisorbato 80, 12.000 U/mL rHuPH20 a pH 5.5.
21. La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 que comprende 120 mg/mL Rituximab, 20 mM ácido cítrico, 120 mM de cloruro de sodio, 10 mM metionina, 0.02% polisorbato 80, 12.000 U/mL rHuPH20 a pH 6.5.
22. La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 que comprende 120 mg/mL Rituximab, 20 mM ácido cítrico, 210 mM de trehalosa dihidratada, 10 mM metionina, 0.06% polisorbato 80, 12.000 U/mL rHuPH20 a pH 6.5.

- 23.** La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 que comprende 120 mg/mL Rituximab, 20 mM L-histidina, 120 mM de cloruro de sodio, 10 mM metionina, 0.04% polisorbato 80, 12.000 U/mL rHuPH20 a pH 6.0.
- 24.** La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 que comprende 25 mg/mL Obinutuzumab (GA101), 20 mM L-histidina, 240 mM de trehalosa dihidratada, 0.02% poloxámero 188, 2.000 U/mL rHuPH20 a pH 6.0.
- 25.** La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 que comprende 30 mg/mL Ocrelizumab (2H7) humanizado, 30 mM acetato de sodio, 8% de trehalosa dihidratada, 0.02% polisorbato 20, 0 U/mL rHuPH20 a pH 5.3.
- 26.** La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 que comprende 30 mg/mL Ocrelizumab (2H7) humanizado, 30 mM acetato de sodio, 8% de trehalosa dihidratada, 0.02% polisorbato 20, 1.500 U/mL rHuPH20 a pH 5.3.
- 27.** La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 que comprende 30 mg/mL Ocrelizumab (2H7) humanizado, 30 mM acetato de sodio, 8% de trehalosa dihidratada, 0.02% polisorbato 20, 12.000 U/mL rHuPH20 a pH 5.3.
- 28.** La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 que comprende 50 mg/mL Ocrelizumab (2H7) humanizado, 30 mM acetato de sodio, 8% de trehalosa dihidratada, 0.02% polisorbato 20, 0 U/mL rHuPH20 a pH 5.3.
- 29.** La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 que comprende 50 mg/mL Ocrelizumab (2H7) humanizado, 30 mM acetato de sodio, 8% de trehalosa dihidratada, 0.02% polisorbato 20, 1.500 U/mL rHuPH20 a pH 5.3.
- 30.** La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 que comprende 50 mg/mL Ocrelizumab (2H7) humanizado, 30 mM acetato de sodio, 8% de trehalosa dihidratada, 0.02% polisorbato 20, 12.000 U/mL rHuPH20 a pH 5.3.
- 31.** La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 que comprende 100 mg/mL Ocrelizumab (2H7) humanizado, 30 mM acetato de sodio, 8% de trehalosa dihidratada, 0.02% polisorbato 20, 0 U/mL rHuPH20 a pH 5.3.

- 32.** La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 que comprende 100 mg/mL Ocrelizumab (2H7) humanizado, 30 mM acetato de sodio, 8% de trehalosa dihidratada, 0.02% polisorbato 20, 1.500 U/mL rHuPH20 a pH 5.3.
- 33.** La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 que comprende 100 mg/mL Ocrelizumab (2H7) humanizado, 30 mM acetato de sodio, 8% de trehalosa dihidratada, 0.02% polisorbato 20, 12.000 U/mL rHuPH20 a pH 5.3.