



No. 12-060193- -00006-0000

Fecha: 2014-10-22 15:27:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 24**Clarke, Mo**

COLOMBIA

P-3274

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 12-060.193

Solicitud de patente a nombre de **BAXTER INTERNATIONAL, INC. AND
BAXTER HEALTHCARE, S.A.**

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DÍAZ identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta, cuya notificación fue presentada el pasado 5 de septiembre de 2014, de las Sociedades **BAXTER INTERNATIONAL, INC. AND BAXTER HEALTHCARE, S.A.**, domiciliadas en Illinois, Estados Unidos y Glattpark (Opfikon) Suiza, en respuesta al oficio No. 6901 notificado por fijación en lista el 17 de junio de 2014, relacionado con concepto técnico de fondo, para cuya respuesta fue necesario solicitar un plazo de 30 días hábiles, mediante el memorial del día 5 de septiembre de 2014, me permito manifestar ahora 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, un nuevo pliego reivindicatorio que consta de 48 reivindicaciones en total, del cual se han eliminado las reivindicaciones 4, 8, 23 y 52 a 54, en un esfuerzo por acelerar el trámite.

2. No es una Invención

El artículo 15 – literal (b) de la Dec. 486 establece:

Artículo 15.- No se considerarán invenciones:

[..]

b) el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural;

1/24.

De acuerdo con lo establecido en la acción oficial pendiente, se tiene que el señor Examinador ha señalado que la materia reportada en las reivindicaciones 44 a 49, no es una invención, por el hecho de referirse a proteínas humanas. En dicho respecto, se le informa a este Despacho que la presente solicitud de patente no tiene como objetivo proteger la proteína humana ADAMTS13, sino por lo contrario, desea reclamar una formulación farmacéutica y el método para obtener la misma, en donde dicha proteína resulta ser el ingrediente activo de la formulación, por tanto, no se está violando en ningún instante lo estipulado por el artículo arriba citado. De esta manera, al haber aclarado que no se desea proteger partes de seres vivos, tal y como se encuentran en la naturaleza, no se han eliminado dichas reivindicaciones.

3. Excepción a la Patentabilidad

El artículo 20, literal (d) de la Dec. 486 establece:

Artículo 20.- No serán patentables:

[..]

d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.

El señor Examinador ha indicado que las reivindicaciones 52 a 54, hacen referencia a métodos de tratamiento y por ende, corresponden a una excepción a la patentabilidad. En dicho respecto, se le informa a este Despacho, que dichas reivindicaciones han sido eliminadas del actual pliego reivindicatorio, por tanto, la objeción se da por superada.

4. Claridad

El artículo 30 de la Dec. 486 de la Comunidad Andina establece:

Artículo 30.- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

4.1 Su Despacho ha objetado la falta de claridad de las reivindicaciones 1 a 3, 17 a 22 y 24-43 por hacer referencia a resultados a alcanzar. En dicho respecto, se le informa a este Despacho, que los parámetros que se mencionan en dichas

reivindicaciones, hacen referencia a la proteína ADAMTS13 y no de la formulación como tal, por tanto no se considera que sean resultados a alcanzar. En otro aparte, se le informa al señor Examinador, que la materia inicialmente reportada por las reivindicaciones 4 y 8, fue introducida en la nueva reivindicación 1, la cual ahora reclama con exactitud, los ingredientes que conforman a la formulación y la concentración que cada uno de éstos presenta dentro de la misma.

4.2 El señor Examinador objeta a la reivindicación 43, por mencionar el método de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRETs), del cual no hay descripción alguna de sus etapas ni condiciones de operación. En respuesta a ello, se le aclara al Examinador, que en dicha reivindicación, ahora en las reivindicaciones 38-40, se hace mención es a la actividad del parámetro FRETs-WWF73, pero en ningún momento se está refiriendo al método como tal, por tanto y con la anterior aclaración, se espera haber superado ésta objeción.

4.3 Por último y en lo que concierne a la falta de concisión de las reivindicaciones 1 y 2 y 16 y 17, por supuestamente reportar la misma materia, se le hace un llamado de atención al señor Examinador para que por favor se remita al literal (a) de cada una de dichas reivindicaciones, en donde podrá observar lo siguiente:

Reivindicación(es)	Literal (a)
1 / 16	0,05 mg/ml a 10,0 mg/ml de ADAMTS13;
2 / 17	al menos 100 unidades de actividad de ADAMTS13 por mg de ADAMTS13;

Tal y como lo muestra la tabla anterior, es evidente que en lo que varía entre la reivindicación 1 y la reivindicación 2 y la reivindicación 16 y la reivindicación 17 (éstas dos últimas ahora las reivindicaciones 14 y 15, respectivamente), es la definición del ingrediente activo de la formulación.

Con base en los anteriores argumentos y modificaciones hechas al pliego reivindicatorio de la presente solicitud, se ha respondido a cada una de las observaciones hechas por falta de claridad, por tanto, las nuevas reivindicaciones 1 a 48 cumplen a cabalidad con este requisito.

5. Observaciones con respecto a la falta de Unidad de Invención

El artículo 25 de la Dec. 486 establece:

Artículo 25.- La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo.

De acuerdo con lo establecido en la acción oficial pendiente, se tiene que el señor Examinador ha identificado dos grupos inventivos que no comparten un concepto común inventivo entre sí. De esta manera, se le informa a este Despacho, que se ha procedido a presentar una solicitud divisional, la cual cobijará al primer grupo inventivo, que consiste en las formulaciones líquidas, definidas en un total de 48 reivindicaciones y consecuentemente, dejando el segundo grupo inventivo para la solicitud en referencia.

De este modo, mediante la presentación de dicha solicitud divisional, se supera la objeción en este respecto.

6. Observaciones con respecto a la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

De acuerdo al análisis realizado por el señor Examinador en este respecto, se tiene que la reivindicación 1 y sus dependientes carecen de nivel inventivo, en vista de la combinación de las enseñanzas de los documentos **D1:** US20060205661 y **D2:** WO2003016492. Ante lo cual, se presentan a continuación los siguientes argumentos que desvirtuarán dicha afirmación.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Antes que todo, se le informa a este Despacho que en la nueva reivindicación 1, se ha introducido la expresión "*para liofilización*" y adicionalmente se ha modificado la concentración de la sal farmacéuticamente aceptable que la formulación comprende, la cual ahora se encuentra en el rango de 0 mM a 100 mM.

De este modo, ahora se da paso a analizar las enseñanzas de los documentos citados del estado de la técnica. En primera instancia, se tiene que D1 divulga formulaciones de FVIII y no de ASAMTS13, como en la presente invención, lo cual indica que de por sí ambas formulaciones son químicamente diferentes, por tanto, aquellas formulaciones que son estabilizadores de proteínas, por lo general son funcionales y efectivas para una proteína en específico, de hecho no existe hasta el momento, una que lo sea para varias proteínas, lo cual es un concepto que debe saber una persona del oficio versada en la materia. Adicionalmente a lo anterior, D1 no menciona ni sugiere el intervalo de concentración de la sal farmacéuticamente aceptable, que es establecido en la presente solicitud.

En lo que concierne al documento D2, se tiene que en el párrafo que cita el señor Examinador en referencia a éste documento, siendo éste (página 30, líneas 5-13 y página 78, sección VII), no se menciona una concentración específica de NaCl, contrario a la afirmación del señor Examinador. Por otro lado, también se observó que dicho documento tampoco hace referencia a un manitol específico, concentraciones de SDS, azúcares y/o alcoholes de azúcares específicos, concentraciones de los tensoactivos, presencia de calcio (tal y como el mismo Examinador lo reconoce) y por último, el pH de la formulación divulgada en D2, varía entre 4.5 a 5.5, el cual es bastante ácido, en comparación con el que trabaja la formulación reclamada, que reside entre 6.0 a 8.0, tal y como se establece en la nueva reivindicación 1.

Con base en lo anterior, es evidente que las enseñanzas de los documento D1 y D2, difieren notoriamente de las características técnicas esenciales de la presente invención, por tanto una persona del oficio versada en la materia, no encontraría la motivación suficiente, a partir de la combinación de dichas enseñanzas, para llegar a deducir de forma obvia, la materia reivindicada en la presente oportunidad.

En adición a dicho análisis, se desea resaltar una ventaja que presenta la formulación de ésta solicitud, la cual reside en que ésta comprende concentraciones de sales sub-fisiológicas, exactamente en el intervalo de 0 mM a

100 mM, a un pH neutro, como lo es de 6.0 a 8.0, factores que permiten conformar liotortas compactas, con superficies muy suaves y que al mismo tiempo reducen la aglomeración de proteína. En el ejemplo 10 de la presente solicitud, se demuestra que las formulaciones de ADAMTS13 que contenían una concentración de cloruro de sodio (NaCl) de 0 mM, 30 mM, 60 mM o 90 mM, producían liotortas más compactas que aquellas con concentraciones superiores a 100 mM de ésta sal, tales como a 120 mM o 150 mM, lo cual se evidencia en la figura 17 del capítulo descriptivo de la presente solicitud, que se expone a continuación:

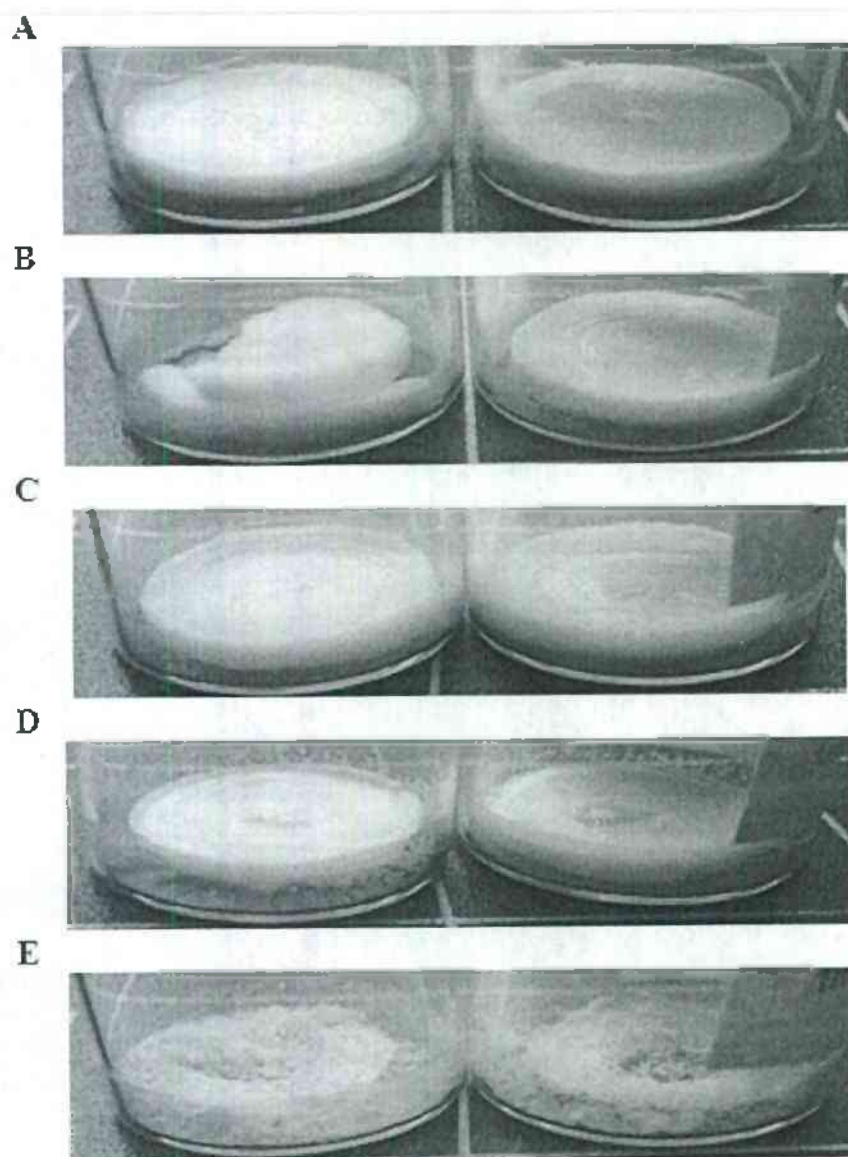


Figura 17.

De acuerdo a la figura 17, en donde los paneles de la A-D, corresponden a las concentraciones de NaCl menores a 100 mM y los paneles, E y F, a las concentraciones 120 y 150 mM, respectivamente, se puede apreciar en las imágenes de los paneles E y F, que se presentan superficies porosas y con apariencia de grietas y/o franjas. Dicha apariencia física se debe a que la obtención de liofertas porosas, no-compactas, es el resultado cuando ocurre fundición durante el proceso de liofilización, en vista de que bajo altas concentraciones de sal, se tiende a disminuir el punto de fundición o de colapso del sistema (temperatura vítrea), generando una fundición parcial del material congelado durante la etapa primaria de secado, tal y como se encuentra debidamente explicado en el párrafo [0347] del capítulo descriptivo de la presente solicitud.

Es así como se concluye, que la obtención de una lioferta compacta y homogénea, de buena apariencia, conlleva a una mejor recuperación de la actividad y menor ocurrencia de aglomerados de la proteína de interés.

En otro aparte, se tiene que los inventores de la presente solicitud han encontrado que al mantener la formulación de ADAMTS13 a un pH neutro, entre 6.0 y 8.0, ésta presenta mayor estabilidad de almacenamiento, en comparación con formulaciones que se encuentran bajo pH más ácidos, como por ejemplo entre 4.5 y 5.5, lo cual se evidencia en el ejemplo 7 de la presente solicitud, en donde formulaciones acuosas de ADAMTS13 a un pH de 6.5 y 7.5, **retienen entre un 65% y 85% más de actividad, específicamente entre 153% y 137% de actividad inicial,** en comparación con las mismas formulaciones de ADAMTS13 a un pH de 5.5, en donde su **retención de actividad, fue apenas del 83%,** ambas formulaciones almacenadas a 4°C durante 24 horas. El resultado de éste ensayo se puede apreciar en la Figura 14 del capítulo descriptivo de ésta solicitud, la cual se muestra a continuación:

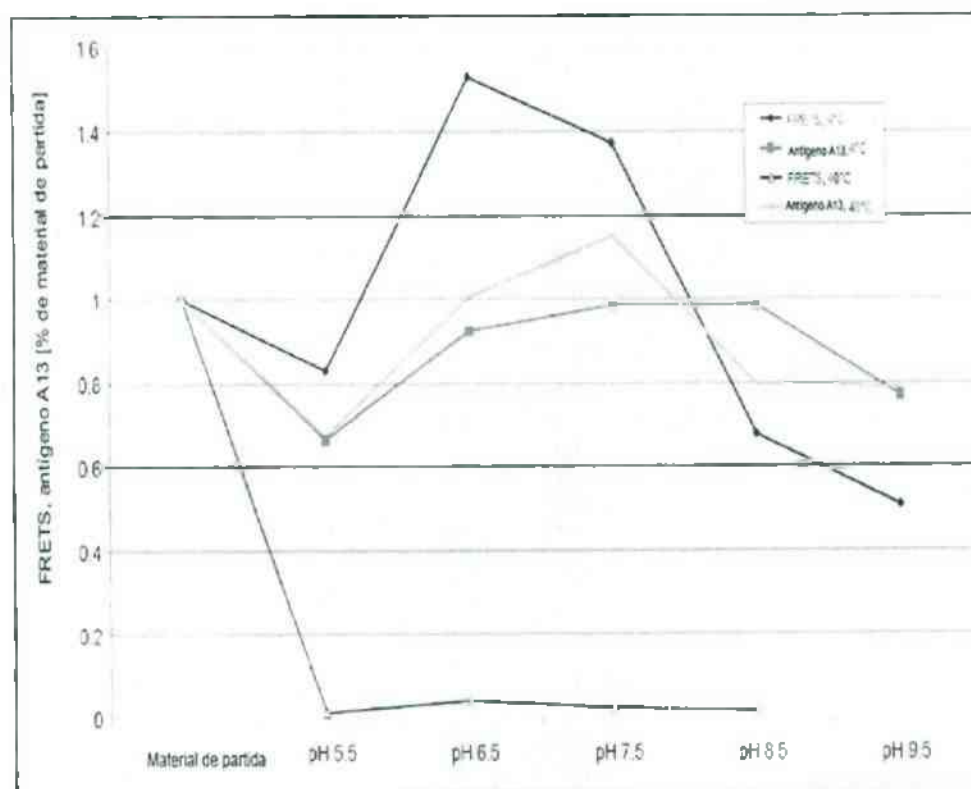


Figura 14.

De esta manera se ha demostrado, que adicionalmente al hecho de que los documentos citados por el señor Examinador no divulgan ni en conjunto ni por separado, las características técnicas esenciales de la formulación reivindicada, la presencia de éstas, como lo son en específico la baja concentración de la sal farmacéuticamente aceptable y un pH entre 6.0 y 8.0, le permiten tener ventajas, sobre la funcionalidad y apariencia del producto final, efectos sinérgicos, que tampoco hubieran podido ser deducidos, del estado previo de la técnica.

En conclusión se ha puesto en evidencia la altura inventiva de las formulaciones liofilizadas de ADAMTS13, sobre los documentos D1 y D2, por tanto se le solicita a este Despacho tener en consideración los anteriores argumentos, para así finalmente otorgarle el privilegio de patente a la presente solicitud.

7. **Concesión de Solicitudes equivalentes**

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. La presente invención fue concedida por la Oficina de Patentes de China: CN102573792 (B) y de los Estados Unidos: US8623352 (B2), la cual adjuntamos para su referencia.

8. **Conclusiones**

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro 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).*

En consecuencia, 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

Señor Superintendente,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787 de Barranquilla

T.P 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

ANEXO 1

- Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 48 reivindicaciones
- Copia de la Patente Estadounidense: US8623352.
- Copia del recibo de pago por concepto de modificación voluntaria

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

BAXTER INTERNATIONAL, INC y BAXTER HEALTHCARE, S.A.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
- Estados Unidos de América - Suiza	One Baxter Parkway, Thurgauerstrasse	Deerfield, 130, CH-8152,
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787

147463 CSJ

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia		Bogotá D.C.
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
notificaciones@clarkemodet.com.co	6350824	6181088

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No. 12-060.193

Aparece _____

Debe ser _____

Modificación:

☒ Presentación Solicitud Divisional.

Modificación al capítulo descriptivo.

☐

Modificación al capítulo Reivindicatorio

Modificación al resumen.

☐

Modificación a los dibujos.

☐

Modificación al solicitante.

5. Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☐

Poder, si fuere el caso.

☒

Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma


SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787 de Barranquilla

T.P 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0084815

Bogotá D.C., Agosto 06 de 2014 - 10:04:30

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	58471	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58472	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58473	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58474	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58475	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58476	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58477	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58478	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58479	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58480	04/06/2014		520.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		128.000.00	128.000.00
			<u>\$128.000.00</u>

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-060193- -00006-0000

Fecha: 2014-10-22 15:27:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 24

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 80 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: 018000-910185 Call Center: (571) 8513240

Agosto 6 de 2014 - 10:47:15

P- 3277

P-3274
Reiv. Modificadas
21/10/2014

REIVINDICACIONES

1. Una formulación estabilizada acuosa de ADAMTS13 para liofilización, que comprende:

- (a) 0,05 mg/ml a 10,0 mg/ml de ADAMTS13;
- (b) 0 mM a 100 mM de una sal farmacéuticamente aceptable;
- (c) 0,5 mM a 20 mM de calcio;
- (d) 2% a 6% de un azúcar y/o alcohol de azúcar;
- (e) un tensoactivo no iónico; y

un agente amortiguador para mantener el pH entre 6,0 y 8,0.

2. Una formulación acuosa estabilizada de ADAMTS13 para liofilización que comprende:

- (a) al menos 100 unidades de actividad de ADAMTS13 por mg de ADAMTS13;
- (b) 0 mM a 100 mM de una sal farmacéuticamente aceptable;
- (c) 0,5 mM a 20 mM de calcio;
- (d) 2% a 6% de un azúcar y/o alcohol de azúcar;
- (e) un tensoactivo no iónico; y

un agente amortiguador para mantener el pH entre 6,0 y 8,0.

3. La formulación de la reivindicación 1 o 2 que comprende entre 50 unidades y 1000 unidades de actividad de ADAMTS13 por mL.
4. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde la sal es cloruro de sodio o cloruro de potasio.
5. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende calcio en una concentración entre 1,0 y 10,0 mM.
6. La formulación de la reivindicación 5 que comprende calcio a una concentración entre 2,0 y 4,0 mM.
7. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el azúcar y/o alcohol de azúcar se selecciona del grupo que consiste en sacarosa, trehalosa, manitol y una combinación de los mismos.
8. La formulación de la reivindicación 7 en donde el azúcar y/o el alcohol de azúcar comprende sacarosa y manitol.
9. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende entre 0,01% y 0,1% de un tensioactivo no iónico.
10. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en polisorbato 20, polisorbato 80, plurónico F-68 y BRIJ 35.

11. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende un agente amortiguador en una concentración entre 5 mM y 100 mM.

12. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el agente amortiguador es histidina o HEPES.

13. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el pH de la formulación es $7,0 \pm 0,2$.

14. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que comprende:

- (a) 0,05 mg/ml a 10,0 mg/ml de ADAMTS13;
- (b) 0 a 60 mM de NaCl;
- (c) 2 mM a 4 mM de calcio;
- (d) 2% a 4% de manitol;
- (e) 0,5% a 2% de sacarosa;
- (f) 0,025 a 0,1% de polisorbato 80; y
- (g) 10 mM a 50 mM de histidina ($\text{pH } 7,0 \pm 0,2$).

15. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 que comprende:

- (a) al menos 100 unidades de actividad de ADAMTS13 por mg de ADAMTS13;
- (b) 0 a 60 mM de NaCl;

15

- (c) 2 mM a 4 mM de calcio;
- (d) 2% a 4% de manitol;
- (e) 0,5% a 2% de sacarosa;
- (f) 0,025 a 0,1% de polisorbato 80; y
- (g) 10 mM a 50 mM de histidina (pH $7,0 \pm 0,2$).

16. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 que además comprende zinc a una concentración entre 0,5 μ M y 20 μ M.

17. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en donde la ADAMTS13 es estable a 4°C durante al menos 6 meses.

18. La formulación de la reivindicación 17, en donde la formulación mantiene al menos 90% de la actividad de ADAMTS13 tras almacenarse a 4°C durante al menos 6 meses.

19. La formulación de la reivindicación 18, en donde la formulación mantiene al menos 95% de la actividad de ADAMTS13 tras almacenarse a 4°C durante al menos 6 meses.

20. La formulación de la reivindicación 19, en donde la formulación mantiene al menos 98% de la actividad de ADAMTS13 tras almacenarse a 4°C durante al menos 6 meses.

21. La formulación liofilizada de la reivindicación 20, en donde la formulación es estable a 37°C durante al menos 6 meses.

22. La formulación de la reivindicación 21, en donde la formulación mantiene al menos 80% de la actividad de ADAMTS13 tras almacenarse a 37°C durante al menos 6 meses.

23. La formulación de la reivindicación 22, en donde la formulación mantiene al menos 90% de la actividad de ADAMTS13 tras almacenarse a 37°C durante al menos 6 meses.

24. La formulación de la reivindicación 23, en donde la formulación mantiene al menos 95% de la actividad de ADAMTS13 tras almacenarse a 37°C durante al menos 6 meses.

25. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde la proteína ADAMTS13 es al menos 80% pura.

26. La formulación de la reivindicación 25, en donde la proteína ADAMTS13 es al menos 90% pura.

27. La formulación de la reivindicación 26, en donde la proteína ADAMTS13 es al menos 95% pura.

28. La formulación de la reivindicación 27, en donde la proteína ADAMTS13 es al menos 99% pura.

29. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde la formulación comprende la proteína ADAMTS13 monomérica.

30. La formulación de la reivindicación 29, en donde el contenido de aglomerados de ADAMTS13 es menor al 5%.

31. La formulación de la reivindicación 30, en donde el contenido de aglomerados de ADAMTS13 se mantiene menor al 5% tras almacenarse durante al menos 6 meses.

32. La formulación de la reivindicación 30, en donde el contenido de aglomerados de ADAMTS13 es menor al 2,5%.

33. La formulación de la reivindicación 32, en donde el contenido de aglomerados de ADAMTS13 se mantiene menor al 2,5% tras almacenarse durante al menos 6 meses.

34. La formulación de la reivindicación 29, en donde el contenido de dímeros de ADAMTS13 es menor al 10%.

35. La formulación de la reivindicación 34, en donde el contenido de dímeros de ADAMTS13 se mantiene menor al 10% tras almacenarse durante al menos 6 meses.

36. La formulación de la reivindicación 34, en donde el contenido de dímeros de ADAMTS13 es menor al 5%.

37. La formulación de la reivindicación 36, en donde el contenido de dímeros de ADAMTS13 se mantiene menor al 5% tras almacenarse durante al menos 6 meses.

38. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en donde la actividad específica de la proteína ADAMTS13 es al menos 600 unidades de actividad de FRET-S-VWF73 por mg de proteína ADAMTS13.

39. La formulación de la reivindicación 38, en donde la actividad específica es al menos 800 unidades de actividad de FRET-S-VWF73 por mg de proteína ADAMTS13.

40. La formulación de la reivindicación 39, en donde la actividad específica es al menos 1000 unidades de actividad de FRET-S-VWF73 por mg de proteína ADAMTS13.

41. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, en donde la proteína ADAMTS13 es ADAMTS13 humana.

42. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, en donde la proteína ADAMTS13 humana es ADAMTS13 recombinante.

43. Un método para fabricar una formulación estabilizada de ADAMTS13, que comprende las etapas de:

(a) expresar una proteína ADAMTS13, o un derivado biológicamente activo de la misma, en una célula cultivada en un medio que comprende zinc a una concentración de 2 μ M a 12 μ M y calcio a una concentración de 0,5 mM a 1,5 mM;

(b) purificar la proteína ADAMTS13; y

(c) preparar una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42.

44. El método de la reivindicación 43, en donde el medio de cultivo comprende además vitamina B3 a una concentración de 1 mg/L a 20 mg/L.

45. El método de la reivindicación 43 o 44, en donde la proteína ADAMTS13 se expresa en una línea celular de un mamífero.

46. El método de la reivindicación 45, en donde la línea celular de un mamífero se selecciona del grupo que consiste en una línea celular CHO, una línea celular BHK y una línea celular HEK.

47. Un kit que comprende una formulación estabilizada de ADAMTS13 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42.

48. El kit de la reivindicación 47, en donde el kit contiene entre 40 IU de actividad de ADAMTS13 y 4000 IU de actividad de ADAMTS13.



US008623352B2

(12) **United States Patent**
Matthiessen et al.

(10) **Patent No.:** **US 8,623,352 B2**
(45) **Date of Patent:** **Jan. 7, 2014**

(54) **STABILIZED LIQUID AND LYOPHILIZED ADAMTS13 FORMULATIONS**

(75) **Inventors:** **Peter Matthiessen, Vienna (AT); Peter L. Turecek, Klosterneuburg (AT); Hans-Peter Schwarz, Vienna (AT)**

(73) **Assignees:** **Baxter International Inc., Deerfield, IL (US); Baxter Healthcare SA, Glattbrugg (Opfikon) (CH)**

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 186 days.

(21) **Appl. No.:** **12/887,424**

(22) **Filed:** **Sep. 21, 2010**

(65) **Prior Publication Data**
US 2011/0229455 A1 Sep. 22, 2011

Related U.S. Application Data
(60) **Provisional application No. 61/244,353, filed on Sep. 21, 2009.**

(51) **Int. Cl.**
A61K 38/46 (2006 01)
A61K 38/48 (2006 01)
A61K 9/19 (2006 01)

(52) **U.S. CL.**
USPC 424/94.67; 424/400

(58) **Field of Classification Search**
USPC 424/400, 94.67
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

6,926,894 B2	8/2005	Laemmle et al.	
7,037,658 B2 *	5/2006	Ginsburg et al.	435/6.18
7,112,666 B2	9/2006	Soejima et al.	
7,361,748 B2	4/2008	Soejima et al.	
7,501,117 B2	3/2009	Laemmle et al.	
7,517,522 B2	4/2009	Ginsburg et al.	
7,780,831 B2 *	8/2010	Gabriel	204/452
2005/0266528 A1	12/2005	Laemmle et al.	
2006/0233784 A1	10/2006	Ginsburg et al.	
2007/0015703 A1 *	1/2007	Wagner et al.	514/12
2007/0280924 A1	12/2007	Daniels et al.	
2008/0176312 A1	7/2008	Laemmle et al.	
2009/0017467 A1	1/2009	Laemmle et al.	

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

JP	2001-227510 A	8/2001
JP	2007-174978 A	7/2007
WO	WO 02/42441 A2	5/2002
WO	WO 02/42441 A3	5/2002
WO	WO 02/088366 A1	11/2002
WO	WO 03/016492 A2	2/2003
WO	WO 03/016492 A3	2/2003

OTHER PUBLICATIONS

Gardner, M.D. et al., "A functional calcium-binding site in the metalloprotease domain of ADAMTS13," *Blood*, Jan. 29, 2009, vol. 113, No. 5, pp. 1149-1158.

International Search Report mailed on Oct. 12, 2011, for International Patent Application No. PCT/US2010/049723, 4 pages.

Anderson, P.J. et al., "Characterization of Optimal Reaction Conditions for ADAMTS13 at Physiological pH," *Blood*, Nov. 16, 2003, p. 783a, Abstract No. 2895, vol. 102, No. 11.

Anderson, P.J. et al., "Zinc and Calcium Ions Cooperatively Modulate ADAMTS13 Activity," *The Journal of Biological Chemistry*, Jan. 13, 2006, pp. 850-857, vol. 281, No. 2.

Chauhan, A.K. et al., "ADAMTS13: a new link between thrombosis and inflammation," *J. Exp. Med.*, Aug. 11, 2008, pp. 2065-2074, vol. 205, No. 9.

Dent, J.A. et al., "Identification of a cleavage site directing the immunochemical detection of molecular abnormalities in type IIA von Willebrand factor," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Aug. 1990, pp. 6306-6310, vol. 87.

Dent, J.A. et al., "Heterogeneity of Plasma von Willebrand Factor Multimers Resulting from Proteolysis of the Constituent Subunit," *J. Clin. Invest.*, Sep. 1991, pp. 774-782, vol. 88.

Di Stasio, E. et al., "Mechanistic Studies on ADAMTS13 Catalysis," *Biophysical Journal*, Sep. 2008, pp. 2450-2461, vol. 95, No. 5.

Donadelli, R. et al., "Size regulation of von Willebrand factor-mediated platelet thrombi by ADAMTS13 in flowing blood," *Blood*, Mar. 1, 2006, pp. 1943-1950, vol. 107, No. 5.

Fontana, S. et al., "Plasma Therapy in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Review of the Literature and the Bern Experience in a Subgroup of Patients With Severe Acquired ADAMTS-13 Deficiency," *Seminars in Hematology*, Jan. 2004, pp. 48-59, vol. 41, No. 1.

Fujikawa, K. et al., "Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family," *Blood*, Sep. 15, 2001, pp. 1662-1666, vol. 98, No. 6.

Furlan, M. et al., "Triplet structure of von Willebrand factor reflects proteolytic degradation of high molecular weight multimers," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Aug. 1993, pp. 7503-7507, vol. 90.

Furlan, M. et al., "Partial Purification and Characterization of a Protease From Human Plasma Cleaving von Willebrand Factor to Fragments Produced by In Vivo Proteolysis," *Blood*, May 15, 1996, pp. 4223-4234, vol. 87, No. 10.

Furlan, M. et al., "Deficient Activity of von Willebrand Factor-Cleaving Protease in Chronic Relapsing Thrombotic Thrombocytopenic Purpura," *Blood*, May 1, 1997, pp. 3097-3103, vol. 89, No. 9.

(Continued)

Primary Examiner — Ruth Davis

(74) **Attorney, Agent, or Firm** — Morgan Lewis & Bockius LLP

(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to formulations of ADAMTS13 with enhanced or desirable properties. As such, the invention provides liquid and lyophilized formulations of ADAMTS13 that are suitable for pharmaceutical administration. Among other aspects, the present invention also provides methods of treating various diseases and conditions related to VWF and/or ADAMTS13 dysfunction in a subject. Also provided herein are kits comprising ADAMTS13 formulations useful for the treatment of various diseases and conditions.

50 Claims, 57 Drawing Sheets

22

TABLE 22

Recovery of A13 antigen in lyophilized ADAMTS13 formulations.													
		[µg/ml] Pre- formulation	[µg/ml] Before Filtration	[µg/ml] Before LYO	[µg/ml] [%]	[µg/ml] [%]	[µg/ml] [%]	[µg/ml] [%]	[µg/ml] [%]	[µg/ml] [%]	[µg/ml] [%]	[µg/ml] [%]	[µg/ml] [%]
					0M	1M	2M	3M	4M				
-1 A	4° C.	1044.898	602	590	586 100%	—	—	—	671 114%	588 100%			
	30° C.					—	600 102%	689 118%	582 99%				
	40° C.					574 98%	630 107%	682 116%	562 96%				
-2 A	4° C.		324	339	321 100%	—	—	—	355 111%	344 107%			
	30° C.					—	348 108%	323 101%	336 105%				
	40° C.					321 100%	347 108%	351 110%	353 110%				
-3 A	4° C.		150	152	127 100%	—	—	—	166 131%	162 128%			
	30° C.					—	169 133%	177 139%	166 131%				
	40° C.					147 116%	165 130%	176 139%	168 133%				

It is understood that the examples and embodiments described herein are for illustrative purposes only and that various modifications or changes in light thereof will be suggested to persons skilled in the art and are to be included within the spirit and purview of this application and scope of the appended claims. All publications, patents, and patent applications cited herein are hereby incorporated by reference in their entirety for all purposes.

What is claimed is:

1. A stabilized aqueous formulation of ADAMTS13 for lyophilization, comprising:

- 0.05 mg/ml to 10.0 mg/ml ADAMTS13;
- 0 mM to 100 mM of a pharmaceutically acceptable salt
- 0.5 mM to 20 mM calcium;
- 2% to 6% of a sugar and/or sugar alcohol;
- a nonionic surfactant;
- a buffering agent; and
- a pH between 6.0 and 8.0.

2. The aqueous formulation of claim 1, comprising between about 50 units and about 1000 units of ADAMTS13 activity per ml.

3. The aqueous formulation of claim 1, wherein the formulation comprises monomeric ADAMTS13 protein and a content of ADAMTS13 aggregates of less than 5% total protein.

4. The aqueous formulation of claim 1, wherein the specific activity of the ADAMTS13 protein is at least about 600 U of FRETS-VWF73 activity per mg ADAMTS13 protein.

5. The aqueous formulation of claim 1, comprising between 0 mM and 60 mM of a pharmaceutically acceptable salt.

6. The aqueous formulation of claim 1, comprising between 30 mM and 60 mM of a pharmaceutically acceptable salt.

7. The aqueous formulation of claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable salt is sodium chloride.

8. The aqueous formulation of claim 1, comprising between 1.0 mM and 10.0 mM calcium.

9. The aqueous formulation of claim 1, wherein the sugar and/or sugar alcohol is selected from the group consisting of sucrose, trehalose, mannitol, and a combination thereof.

10. The aqueous formulation of claim 1, wherein the sugar and/or sugar alcohol is a combination of sucrose and mannitol.

11. The aqueous formulation of claim 1, comprising between 0.01% and 0.1% of a non-ionic surfactant.

12. The aqueous formulation of claim 1, wherein the buffering agent is histidine or HEPES.

13. The aqueous formulation of claim 1, having a pH between 6.5 and 7.5.

14. The aqueous formulation of claim 1, having a pH of 7.0 ± 0.2 .

15. The reconstituted formulation of claim 14, comprising between about 50 units and about 1000 units of ADAMTS13 activity per ml.

16. The reconstituted formulation of claim 14, wherein the formulation comprises monomeric ADAMTS13 protein and a content of ADAMTS13 aggregates of less than 5% total protein.

17. The reconstituted formulation of claim 14, wherein the specific activity of the ADAMTS13 protein is at least about 600 U of FRETS-VWF73 activity per mg ADAMTS13 protein.

18. The reconstituted formulation of claim 14, comprising between 0 mM and 60 mM of a pharmaceutically acceptable salt.

19. The reconstituted formulation of claim 14, comprising between 30 mM and 60 mM of a pharmaceutically acceptable salt.

20. The reconstituted formulation of claim 14, wherein the pharmaceutically acceptable salt is sodium chloride.

21. The reconstituted formulation of claim 14, comprising between 1.0 mM and 10.0 mM calcium.

22. The reconstituted formulation of claim 14, wherein the sugar and/or sugar alcohol is selected from the group consisting of sucrose, trehalose, mannitol, and a combination thereof.

23. The reconstituted formulation of claim 14, wherein the sugar and/or sugar alcohol is a combination of sucrose and mannitol.

24. The reconstituted formulation of claim 14, comprising between 0.01% and 0.1% of a non-ionic surfactant.

25. The reconstituted formulation of claim 14, wherein the buffering agent is histidine or HEPES.

26. The reconstituted formulation of claim 14, having a pH between 6.5 and 7.5.

27. The reconstituted formulation of claim 14, having a pH of 7.0 ± 0.2 .

28. The reconstituted formulation of claim 14, further comprising between 0.5 μ M and 20 μ M zinc.

29. The reconstituted formulation of claim 14, comprising:

- 0.05 mg/ml to 10.0 mg/ml ADAMTS13;
- 0 mM to 60 mM NaCl;
- 2 mM to 4 mM calcium;
- 2% to 4% mannitol;

- (e) 0.5% to 2% sucrose;
 - (f) 0.025 to 0.1% Polysorbate 80;
 - (g) 10 mM to 50 mM histidine; and
 - (h) a pH of 7.0 ± 0.2 .
30. The aqueous formulation of claim 1, further comprising between 0.5 μ M and 20 μ M zinc.
31. The aqueous formulation of claim 1, comprising:
- (a) 0.05 mg/ml to 10.0 mg/ml ADAMTS13;
 - (b) 0 to 60 mM NaCl;
 - (c) 2 mM to 4 mM calcium;
 - (d) 2% to 4% mannitol;
 - (e) 0.5% to 2% sucrose;
 - (f) 0.025 to 0.1% Polysorbate 80;
 - (g) 10 mM to 50 mM histidine; and
 - (h) a pH of 7.0 ± 0.2 .
32. A lyophilized formulation of ADAMTS13, wherein the formulation is lyophilized from an aqueous formulation comprising:
- (a) 0.05 mg/ml to 10.0 mg/ml ADAMTS13;
 - (b) 0 mM to 100 mM of a pharmaceutically acceptable salt
 - (c) 0.5 mM to 20 mM calcium;
 - (d) 2% to 6% of a sugar and/or sugar alcohol;
 - (e) a nonionic surfactant;
 - (f) a buffering agent; and
 - (g) a pH between 6.0 and 8.0.
33. The lyophilized formulation of claim 32, wherein the formulation is lyophilized from an aqueous formulation comprising between about 50 units and about 1000 units of ADAMTS13 activity per ml.
34. The lyophilized formulation of claim 32, wherein the formulation is lyophilized from an aqueous formulation comprising between 1.0 mM and 10.0 mM calcium.
35. The lyophilized formulation of claim 32, wherein the formulation is lyophilized from an aqueous formulation comprising between 0.01% and 0.1% of a non-ionic surfactant.
36. The lyophilized formulation of claim 32, wherein the buffering agent is histidine or HEPES.
37. The lyophilized formulation of claim 32, wherein the formulation is lyophilized from an aqueous formulation having a pH of 7.0 ± 0.2 .
38. The lyophilized formulation of claim 32, wherein the formulation is lyophilized from an aqueous formulation further comprising between 0.5 μ M and 20 μ M zinc.
39. The lyophilized formulation of claim 32, wherein the formulation is lyophilized from an aqueous formulation comprising:
- (a) 0.05 mg/ml to 10.0 mg/ml ADAMTS13;
 - (b) 0 mM to 60 mM NaCl;
 - (c) 2 mM to 4 mM calcium;

- (d) 2% to 4% mannitol;
 - (e) 0.5% to 2% sucrose;
 - (f) 0.025% to 0.1% Polysorbate 80;
 - (g) 10 mM to 50 mM histidine; and
 - (h) a pH of 7.0 ± 0.2 .
40. The lyophilized formulation of claim 32, wherein the lyophilized formulation is stable at 37° C. for at least 6 months.
41. The formulation of claim 32, wherein the lyophilized formulation comprises monomeric ADAMTS13 protein and a content of ADAMTS13 aggregates of less than 5% total protein.
42. The formulation of claim 41, wherein the content of ADAMTS13 aggregates is maintained at less than 5% total protein after storage for at least 6 months at 30° C.
43. The formulation of claim 32, wherein the specific activity of the ADAMTS13 protein is at least about 600 U of FRETs-VWF73 activity per mg ADAMTS13 protein.
44. The lyophilized formulation of claim 32, wherein the formulation is lyophilized from an aqueous formulation comprising between 0 mM and 60 mM of a pharmaceutically acceptable salt.
45. The lyophilized formulation of claim 32, wherein the formulation is lyophilized from an aqueous formulation comprising between 30 mM and 60 mM of a pharmaceutically acceptable salt.
46. The lyophilized formulation of claim 45, wherein the pharmaceutically acceptable salt is sodium chloride.
47. The lyophilized formulation of claim 32, wherein the sugar and/or sugar alcohol is selected from the group consisting of sucrose, trehalose, mannitol, and a combination thereof.
48. The lyophilized formulation of claim 32, wherein the sugar and/or sugar alcohol is a combination of sucrose and mannitol.
49. The lyophilized formulation of claim 32, wherein the formulation is lyophilized from an aqueous formulation having a pH between 6.5 and 7.5.
50. A reconstituted lyophilized formulation of ADAMTS13, comprising:
- (a) 0.05 mg/ml to 10.0 mg/ml ADAMTS13;
 - (b) 0 mM to 100 mM of a pharmaceutically acceptable salt
 - (c) 0.5 mM to 20 mM calcium;
 - (d) 2% to 6% of a sugar and/or sugar alcohol;
 - (e) a nonionic surfactant;
 - (f) a buffering agent; and
 - (g) a pH between 6.0 and 8.0.
- * * * * *