



No. 12-060193- -00013-0000

Fecha: 2015-10-01 15:27:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 412 REPOSPRESRECU Folios: 32

Clarke, Model

COLOMBIA

P-3274

JN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Re: Expediente No. 12-060.193
Solicitud de patente a nombre de **BAXTER INTERNATIONAL, INC.**
y **BAXTER HEALTHCARE, S.A.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **BAXTER INTERNATIONAL, INC.** y **BAXTER HEALTHCARE, S.A.** domiciliadas en Illinois, Estados Unidos de América, y Glattpark, Suiza, respectivamente, solicitantes de la patente de la referencia, interpongo recurso de reposición contra la Resolución No. 50383 del día 18 de agosto de 2015, expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, por medio de la cual se niega el privilegio de patente para la solicitud contenida en el expediente de la referencia

1. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

1.1 Actos administrativos previos

En primer lugar, mi mandante se permite manifestar a ese Despacho que se reafirma en todos y cada uno de los argumentos que hacen parte integrante de la respuesta al oficio de fondo No. 926 notificado por fijación en lista el 30 de febrero de 2015, presentada ante ese despacho el 17 de junio de 2015.

1.2 El análisis del nivel inventivo

El examinador establece en la resolución impugnada la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones presentadas con la respuesta a la acción oficial de fondo a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos US20060205661 (D1), WO2003016492 (D2) y JP2007174978 (D3).

Sobre este particular, nos permitimos hacer énfasis sobre el hecho que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que “*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*”.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo debe demostrar la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un

P-3274

1/32
1

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace necesario demostrar que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando las anteriores definiciones, es deseo del solicitante que se reconsideren los siguientes argumentos que demuestran la patentabilidad de la presente invención.

i. Nivel inventivo a la luz de los documentos D1 y D2

De acuerdo con las modificaciones y restricciones realizadas en la respuesta a la única acción oficial proferida por ese despacho, las reivindicaciones 1 y 2 describen una formulación más específica y particular que no habría podido ser evidente u obvia a partir de los documentos D1 y D2 tomados de manera individual o en combinación.

En efecto, el documento D1 no enseña ni sugiere en absoluto la proteína ADAMTS 13, lo cual es reconocido por el mismo examinador. Aunque el examinador sostiene que se pueden formular de la misma manera todas las proteínas de bajo peso molecular, lo anterior no es una afirmación científicamente apropiada. Dada la naturaleza compleja de la preparación de la formulación de proteína, un experto en la técnica comprendería que una formulación dada no conduciría a los mismos resultados de estabilidad que cualquier proteína y que las formulaciones deben ser desarrolladas de manera particular y específica.

Sin embargo, incluso si un experto tuviera en cuenta los documentos D1 y D2, la formulación actualmente reivindicada no sería obvia con base en estas referencias, sola o en cualquier combinación. Esto se basa por lo menos en la siguiente justificación:

Por lo tanto, debe quedar claro que ninguno de los documentos D1 o D2 enseña o sugiere el rango de la sal farmacéuticamente aceptable descrito entre 0 mM y 90 mM para una formulación de ADAMTS 13. Además, la reivindicación 5 menciona un rango de 30 mM a 90 mM de una sal farmacéuticamente aceptable. Por otra parte, se han modificado las reivindicaciones para mencionar que la sal farmacéuticamente aceptable es cloruro de sodio o cloruro de potasio. De hecho, el documento D2 no enseña ni sugiere ningún rango de sal farmacéuticamente aceptable particular.

Aunado a lo anterior, también es importante señalar que ninguno de los documentos D1 o D2 enseña o sugiere el rango particular de sacarosa o manitol de 2%-6% para una formulación ADAMTS 13. Más aún, las reivindicaciones actuales mencionan “2% a 6% de un azúcar y/o alcohol de azúcar se seleccionado del grupo que consiste de sacarosa, manitol, y una combinación de los mismos”. Adicionalmente, la reivindicación 7 menciona “3% a 5% de un azúcar y/o alcohol de azúcar”, un rango tampoco enseñado ni sugerido por los documentos D1 o D2.

En relación con el tensoactivo, el examinador indica en la resolución impugnada que “...la utilización de tensioactivos no iónicos para mejorar la estabilidad, ya que está divulgada en el documento D1 que se refiere [sic] composiciones farmacéuticas que comprenden el factor VII de coagulación, útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a desórdenes...” Sobre este

particular es necesario hacer hincapié sobre el hecho que ninguno de los documentos D1 o D2 enseña o sugiere que el tensoactivo no iónico se selecciona de Polysorbato 20, Polisorbato 80, Pluronic F-68, y BRIJ 35 y se incluye en un rango de 0,01 % a 0,1 %, como se reivindica en la actualidad para una formulación ADAMTS 13. De hecho, el documento D2 no dice nada con respecto a los tensoactivos. Por lo que una persona medianamente versada en la materia no habría llegado de manera evidente a tal seleccionado tensoactivos a partir de lo mostrado en D1 y D2.

De otro lado, también es necesario señalar ante ese despacho que ninguno de los documentos D1 o D2 enseña o sugiere que el regulador reivindicado sea histidina o HEPES en un rango de concentración específico de 5 mM a 100 mM para una formulación ADAMTS 13. Las reivindicaciones se han modificado para mencionar estos dos reguladores y el rango de concentración particular. Adicionalmente, el documento D2 menciona un pH menor de 4,5 a 5,5 (débilmente ácido), que se opone al pH reivindicado de 6 a 8 (neutro a débilmente básico). Adicionalmente, el documento D2 no enseña ningún rango de componente regulador.

Aunado a lo anterior, amablemente dirigimos la atención de ese despacho sobre el hecho que ninguno de los documentos D1 o D2 enseña o sugiere los rangos particularmente reivindicados para una formulación ADAMTS 13, las referencias no enseñan ni sugieren en ninguna forma la formulación ADAMTS 13 como se menciona en las reivindicaciones actuales. Las referencias citadas no enseñan ni sugieren los rangos específicos para numerosos componentes en la formulación ADAMTS 13 actualmente reivindicada, como se discutió anteriormente. Un experto en la técnica no podría derivar la formulación particularmente reivindicada a partir de las referencias citadas en los documentos D1 y D2.

ii. Nivel inventivo a la luz de los documentos D1 y D3

Como se indicó anteriormente, las reivindicaciones 1 y 2 definen de manera específica los componentes de la formulación reclamada y luego de revisar nuevamente las enseñanzas técnicas de los documentos D1 y D3 es claro que estos documentos, individualmente o en cualquier combinación, no enseñan ni sugieren la formulación reivindicada.

De nuevo, se reitera que el documento D1 no enseña ni sugiere nada con respecto a ADAMTS 13. Aunque el examinador sostiene que se pueden formular de la misma manera todas las proteínas de bajo peso molecular, lo anterior no es una afirmación científicamente apropiada. Dada la naturaleza compleja de una preparación de formulación de proteína, un experto en la técnica entendería que una formulación dada no conduciría a los mismos resultados de estabilidad con cualquier proteína y que las formulaciones solo se pueden desarrollar de manera particular.

Sin embargo, incluso si un experto busca en los documentos D1 y D3, la formulación reivindicada en la presente solicitud no sería obvia con base en estas referencias, sola o en cualquier combinación. Esto se basa por lo menos en la siguiente justificación.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

El documento D1 no enseña ni sugiere nada con respecto a ADAMTS 13 y el documento D3 enseña 150 mM de cloruro de sodio (no 100 mM como lo afirma el examinador). Las sales 100 mM mencionadas en el párrafo [0015] del documento D3 y referenciadas por el examinador se refieren a cationes divalentes, no otras sales, como se muestra a continuación (**el resaltado es nuestro**):

“[0015] Se preparan soluciones al agregar cloruro de calcio, cloruro de bario, cloruro de manganeso, y cloruro de magnesio a solución salina fisiológica con el propósito de que resulte en 0,1 M. Una de cada una de las soluciones y nueve especímenes que contienen ADAMTS 13 se mezclan para producir especímenes de prueba. Una muestra que utiliza solución salina fisiológica en lugar de las soluciones se utiliza como un control. Cada uno de los especímenes se incuba durante 20 minutos a temperaturas de 25°C, 37°C, 45°C, 56°C, y 65°C. Los resultados de la medición de la actividad de ADAMTS 13 se muestran en la FIGURA 1. Cuando se expresa como actividad relativa tomando la actividad del control como 100%, el control solo exhibe un cuarto de actividad residual cuando se incuba durante 20 minutos a 45°C, mientras que los especímenes a los que se han agregado los iones divalentes todos retienen sustancialmente toda su actividad. Sin embargo, se determinó una mejora en la estabilidad térmica debido a la adición de iones divalentes. Los especímenes a los que se agrega cloruro de calcio retienen sustancialmente toda su actividad incluso a 56°C. Adicionalmente, cuando se agregan cloruro de calcio y cloruro de bario, la actividad de ADAMTS13 propiamente dicha se refuerza aproximadamente dos veces.”

En el párrafo [0014] del documento D3, se describe el regulador de elución que tiene 150 mM de NaCl (cloruro de sodio). El documento **D3 enseña por tanto, la presencia de 150 mM de una sal farmacéuticamente aceptable.**

En este orden de ideas, es claro que ninguno de los documentos D1 o D3 enseña o sugiere el rango de sal farmacéuticamente aceptable reivindicado de 0 mM a 90 mM para una formulación ADAMTS 13. Por favor también observe que la reivindicación 5 menciona 30 mM a 90 mM de una sal farmacéuticamente aceptable. Más aún, las reivindicaciones se han modificado para mencionar que la sal farmacéuticamente aceptable es cloruro de sodio o cloruro de potasio.

Sobre este particular, consideramos prudente hacer énfasis en cuanto a que ninguno de los documentos D1 o D3 enseña o sugiere el rango particular de sacarosa o manitol de 2% a 6% para una formulación ADAMTS 13. Más aún, las reivindicaciones se modificaron en su momento para mencionar “2% a 6% de un azúcar y/o alcohol de azúcar seleccionado del grupo que consiste de sacarosa, manitol, y una combinación de los mismos”. Adicionalmente, la reivindicación 7 menciona “3% a 5% de un azúcar y/o alcohol de azúcar”. De hecho, el documento D3 no enseña ningún rango de azúcar/alcohol de azúcar. En este sentido amable mente solicitamos que el señor examinador indique en qué página se encuentra explícitamente indicado lo anterior en el documento D3.

En relación con el tensoactivo, como anteriormente manifestamos, debe quedar claro que ninguno de los documentos D1 o D3 enseña o sugiere que el tensoactivo no iónico se selecciona de Polisorbato 20, Polisorbato 80, Pluronic F-68, y BRIJ 35 y se incluye en un rango de 0,01 % y 0,1 %, como se reivindica en la actualidad para una

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

formulación ADAMTS 13. De hecho, el documento D3 no enseña ningún rango de tensoactivo.

Ninguno de los documentos D1 o D3 enseña o sugiere que el agente amortiguador reivindicado sea histidina o HEPES en una concentración de 5 mM a 100 mM para una formulación ADAMTS 13. Las reivindicaciones se modificaron para mencionar estos dos agentes amortiguadores y el rango de concentración particular. Por lo que consideramos que estas características técnicas no habrían podido ser extraídas de manera evidente por una persona medianamente versada en la materia a partir de lo indicado en la técnica anterior. De hecho, respetuosamente nos permitimos ratificar que el documento D3 no enseña ningún rango de componente regulador ni el documento D3 enseña ni sugiere histidina o HEPES como el regulador

Ninguno de los documentos D1 o D3 enseña o sugiere los rangos particularmente reivindicados para una formulación ADAMTS 13, las referencias no enseñan ni sugieren en ninguna forma la formulación ADAMTS 13 como se menciona en las reivindicaciones actuales. De hecho, de manera respetuosa nos permitimos reiterar que las referencias citadas no enseñan ni sugieren los rangos específicos para los componentes en la formulación ADAMTS 13 actualmente reivindicada, como se discutió anteriormente y por ende, consideramos que un experto en la técnica no podría derivar la formulación particularmente reivindicada a partir de las referencias citadas en los documentos D1 y D3.

iii. Datos inesperados: estabilidad aumentada de las formulaciones reclamadas

Además de los datos previamente descritos en los Ejemplos 7 y 10 de la presente solicitud, el solicitante desea dirigir la atención de ese despacho nuevamente a los datos de ejemplos adicionales incluidos en la solicitud originalmente presentada.

Ejemplo 11

El Ejemplo 11 indica que **[el resaltado es nuestro]**:

*“[0350] Para comparar las formulaciones liofilizadas de ADAMTS 13 recombinantes, se preparan formulaciones **altas en sal (NaCl 150 mM)** y **bajas en sal (NaCl 30 mM)**. Las formulaciones altas en sal y bajas en sal contienen 20 mM histidina (pH 7,0), 150 mM NaCl, 0,05% de polisorbato 80, y 2 mM CaCl₂. La formulación alta en sal contiene adicionalmente 2% de sacarosa y 150 mM NaCl, mientras que la formulación baja en sal contiene adicionalmente 1 % de sacarosa, 3% de manitol, y 30 mM NaCl. Las dos formulaciones luego se liofilizan bajo condiciones estándar. **La torta liofilizada resultante producida de la formulación ADAMTS 13 alta en sal no es compacta, no es uniforme, grumosa, y porosa (Figura 20A), mientras que la torta liofilizada producida de la formulación ADAMTS 13 baja en sal es compacta, bastante uniforme, y tiene una superficie lisa (Figura 20B).** Estos resultados sugieren que las formulaciones bajas en sal de ADAMTS 13 liofilizado son adecuadas para uso farmacéutico”.*

Además de los Ejemplos 7 y 10, el párrafo anterior muestra el efecto que tienen las

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

bajas concentraciones de sal sobre la torta liofilizada resultante, que es una indicación de estabilidad. Solo las formulaciones farmacéuticas bajas en sal de la presente invención proporcionan tortas liofilizadas compactas, uniformes y lisas. Dichas formulaciones no se enseñan ni sugieren por las referencias citadas

Aunque las formulaciones actualmente reivindicadas requieren la presencia de “0 mM a 90 mM” de una sal farmacéuticamente aceptable, las referencias citadas indican una presencia mínima de 100 mM. Como se puede observar a partir de los datos anteriores, la concentración de sal es crítica para la formación de la torta liofilizada y para obtener de esta forma una solución estable. De hecho, 150 mM de sal resulta en una torta liofilizada “no compacta, no uniforme, grumosa, y porosa”, que indica pobre estabilidad e inconveniencia para uso farmacéutico (véase párrafo anterior).

Ejemplo 13
El Ejemplo 13 indica que [el resaltado es nuestro]:

“[0352] Con el propósito de comparar la liofilización de las formulaciones rADAMTS 13 que contienen concentraciones bajas en sal variables (30 mM y 60 mM NaCl), calcio (2 mM y 4 mM CaCl₂), y azúcar (1 % de sacarosa y 1 % de trehalosa), se purifica rADAMTS 13 mediante cromatografía de intercambio de cationes y cromatografía de exclusión de tamaño, como se indicó anteriormente, y se formula en 20 mM histidina, 3% de manitol, 0,05% de polisorbato 80, con todas las ocho combinaciones de sal, calcio, y azúcar dadas anteriormente. Todos los frascos tienen la misma concentración de ADAMTS 13 (190 µg/mL de antígeno). Las formulaciones rA13 1 a 8 (Tablas 5 y 6) luego se liofilizan utilizando ya sea un protocolo de liofilización estándar (3 días; Figura 23A) o uno extendido (11 días; Figura 23B). Después de liofilización, las tortas liofilizadas se inspeccionan visualmente para calidades deseadas (Figura 24)”.

Tabla 5. Formulaciones rADAMTS 13 liofilizadas utilizadas en protocolo de liofilización estándar

Formulación PA13	NaCl (mM)	Histidina (mM)	CaCl ₂ (mM)	Manitol (%)	Sacarosa (%)	Trehalosa (%)	Tween 80 (%)	Evaluación Óptica
1	30 mM	20 mM	2 mM	3%	1%	-	0,050%	Torta liofilizada agradable, compacta; superficie suave separada de la pared
2	30 mM	20 mM	2 mM	3%	-	1%	0,050%	Igual que variante I
3	30 mM	20 mM	4 mM	3%	1%	-	0,050%	Igual que variante I
4	30 mM	20 mM	2 mM	3%	-	1%	0,050%	Igual que variante I
5	60 mM	20 mM	2 mM	3%	1%	-	0,050%	Torta liofilizada agradable, compacta; superficie suave, periferia porosa y fácilmente separada de la pared
6	60 mM	20 mM	2 mM	3%	-	1%	0,050%	Igual que variante 5; superficie

Formulaci3n PA13	NaCl (mM)	Histidina (mM)	CaCl2 (mM)	Manitol (%)	Sacarosa (%)	Trehalosa (%)	Tween 80 (%)	Evaluaci3n 3ptica
								f3cilmente separada de la torta liofilizada
7	60 mM	20 mM	4 mM	3%	1%	-	0,050%	Igual que variante 5; periferia

Tabla 6. Formulaciones rADAMTS 13 liofilizadas utilizadas en protocolo de liofilizaci3n extendida

Formulaci3n PA13	NaCl (mM)	Histidina (mM)	CaCl2 (mM)	Manitol (%)	Sacarosa (%)	Trehalosa (%)	Tween 80 (%)	Evaluaci3n 3ptica
1	30 mM	20 mM	2 mM	3%	1%	-	0,050%	Torta liofilizada agradable, compacta; superficie suave rota de la periferia
2	30 mM	20 mM	2 mM	3%	-	1%	0,050%	Igual que variante I
3	30 mM	20 mM	4 mM	3%	1%		0,050%	Igual que variante I
4	30 mM	20 mM	4 mM	3%	-	1%	0,050%	Igual que variante I
5	60 mM	20 mM	2 mM	3%	1%	-	0,050%	Igual que variante I
6	60 mM	20 mM	2 mM	3%	-	1%	0,050%	Igual que variante I
7	60 mM	20 mM	4 mM	3%	1%	-	0,050%	Torta liofilizada agradable, compacta; superficie porosa rota de la pared; periferia floculante
8	60 mM	20 mM	4 mM	3%	-	1%	0,050%	Igual que variante I; superficie rota

De nuevo, como se observa en la columna titulada “Evaluaci3n 3ptica” en las Tablas 5 y 6 copiadas anteriormente, las tortas liofilizadas formadas a partir de formulaciones con concentraciones bajas en sal de 30 mM y 60 mM son tortas liofilizadas agradables y compactas. Con base en la presente invenci3n, dichas tortas liofilizadas se forman de manera inesperada e impredecible 3nicamente con las formulaciones bajas en sal que se reclaman en la presente solicitud.

Nuevos Datos

Adem3s de los datos presentados en la presente solicitud que demuestran que la formulaci3n reivindicada proporciona en forma ventajosa tortas liofilizadas muy compactas y formulaciones estabilizadas, es deseo del solicitante dirigir nuevamente la atenci3n del se3or examinador y de ese despacho a los siguientes datos de estabilizaci3n adicionales que muestran que las formulaciones reivindicadas son particularmente estables y de hecho son estables hasta por 36 meses.

Los estudios de estabilidad discutidos a continuaci3n proporcionan datos que demuestran que:

- Las formulaciones son estables durante 18 meses cuando se almacenan en +5°C (v3ase Tablas 1 y 4).

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

- Las formulaciones son estables durante 18 meses cuando se almacenan a +25°C (véase Tablas 2 y 5).
- Las formulaciones son estables durante 24 meses cuando se almacenan a +5°C (véase Tablas 1 y 4).
- Las formulaciones son estables durante 24 meses cuando se almacenan a +25°C (véase Tabla 2).
- Las formulaciones son estables durante 36 meses cuando se almacenan a +5°C (véase Tabla 1).
- Las formulaciones son estables durante 36 meses cuando se almacenan a +25°C (véase Tabla 2).
- Las formulaciones son estables durante 6 meses cuando se almacenan a +40°C (véase Tablas 3 y 6)

Los estudios de estabilidad discutidos a continuación adicionalmente proporcionan datos que demuestran que:

- Cuando la formulación liofilizada se reconstituye, la formulación reconstituida también es estable durante 24 horas a temperatura ambiente (véase Tabla 7).
- Cuando la formulación liofilizada se ha almacenado a +5°C durante 24 meses antes de reconstitución, la formulación reconstituida es estable durante 24 horas a +5°C (véase Tabla 8).
- Cuando la formulación liofilizada se ha almacenado a +5°C durante 24 meses antes de reconstitución, la formulación reconstituida es estable durante 24 horas a +25°C (véase Tabla 9).

Los datos proporcionados a continuación demuestran que las formulaciones de la invención son estables en condiciones de almacenamiento de rutina (+5°C), elevadas (+25°C) y aceleradas (+40°C). Cada tabla se discute individualmente a continuación:

Como se muestra adelante en la Tabla 1, cuando la formulación liofilizada se almacena a +5°C, se encuentran tortas liofilizadas compactas a lo largo del transcurso de tiempo de 36 meses. La formulación se reconstituye en una solución clara e incolora y exhibe una alta actividad cerca de la actividad objetivo de 300 U/mL a lo largo del transcurso de tiempo de 36 meses. La formulación también exhibe formación de agregado y baja dimerización, incluso a 36 meses.

Como se muestra adelante en la Tabla 2, cuando la formulación liofilizada se almacena a + 25°C, se encuentran tortas liofilizadas compactas a lo largo del transcurso de tiempo de 36 meses. La formulación se reconstituye en una solución clara e incolora y

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

exhibe una alta actividad cerca de la actividad objetivo de 300 U/mL a lo largo del transcurso de tiempo de 36 meses. La formulación también exhibe formación de agregados y baja dimerización, incluso a 36 meses.

Como se muestra adelante en la Tabla 3, cuando la formulación liofilizada se almacena a +40°C, se encuentran tortas liofilizadas compactas a lo largo del transcurso de tiempo de 6 meses. La formulación se reconstituye en una solución clara e incolora y exhibe una alta actividad cerca de la actividad objetivo de 300 U/mL a lo largo del transcurso de tiempo de 6 meses. La formulación también exhibe formación de agregados y baja dimerización, incluso a 6 meses.

Como se muestra adelante en la Tabla 4, cuando la formulación liofilizada se almacena a +5°C, se encuentran tortas liofilizadas compactas a lo largo del transcurso de tiempo de 24 meses. La formulación se reconstituye en una solución compatible clara e incolora y exhibe una alta actividad en el rango de actividad específico objetivo de 1000 - 2500 U/mg a lo largo del transcurso de tiempo de 24 meses. La formulación también exhibe formación de agregados y baja dimerización, incluso a 24 meses.

Como se muestra adelante en la Tabla 5, cuando la formulación liofilizada se almacena a +25°C, se encuentran tortas liofilizadas compactas a lo largo del transcurso de tiempo de 18 meses. La formulación se reconstituye en una solución compatible clara e incolora y exhibe una alta actividad en el rango de actividad específico objetivo de 1000 - 2500 U/mg a lo largo del transcurso de tiempo de 18 meses. La formulación también exhibe formación de agregados y baja dimerización, incluso a 18 meses.

Como se muestra adelante en la Tabla 6, cuando la formulación liofilizada se almacena a +40°C, se encuentran tortas liofilizadas compactas a través de 6 meses. La formulación se reconstituye en una solución compatible clara e incolora y exhibe una alta actividad en el rango de actividad específico objetivo de 1000 - 2500 U/mg a lo largo del transcurso de tiempo de 6 meses. La formulación también exhibe formación de agregados y baja dimerización, incluso a 6 meses en esta temperatura muy alta para almacenamiento de proteína.

Como se muestra adelante en la Tabla 7, la formulación liofilizada se almacena a +25°C. La formulación reconstituida de la formulación liofilizada almacenada es estable durante hasta 24 horas. La formulación reconstituida es una solución clara e incolora y exhibe una alta actividad en el rango de actividad específico objetivo de 1000 - 2500 U/mg a lo largo del transcurso de tiempo de 24 horas. La formulación reconstituida también exhibe formación de agregados y baja dimerización, y alta actividad incluso después de reconstitución durante 24 horas.

Como se muestra adelante en la Tabla 8, la formulación liofilizada se almacena a +5°C durante 24 meses. Las formulaciones reconstituidas de la formulación liofilizada almacenada son estables durante hasta 24 horas a +5°C. La formulación reconstituida es una solución clara e incolora y exhibe una alta actividad en el rango de actividad específico objetivo de 1000 - 2500 U/mg a lo largo del transcurso de tiempo de 24 horas. La formulación reconstituida también exhibe formación de agregados y baja

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

dimerización, y alta actividad incluso después de reconstitución durante 24 horas

Como se muestra adelante en la Tabla 9, la formulación liofilizada se almacena a +5°C durante 24 meses. Las formulaciones reconstituidas de la formulación liofilizada almacenada son estables durante hasta 24 horas a +25°C. La formulación reconstituida es una solución clara e incolora y exhibe una alta actividad en el rango de actividad específico objetivo de 1000 - 2500 U/mg a lo largo del transcurso de tiempo de 24 horas. La formulación reconstituida también exhibe formación de agregados y baja dimerización, y alta actividad incluso después de reconstitución durante 24 horas.

¹¹
Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

Tabla 1. Datos de Estabilidad para rADAMTS13 Número de Lote A13-930-10.023
Condiciones de Almacenamiento: +5 ±3° C

Atributo	Especificación	Resultado en Tiempo (meses)									
		inicial	1	3	6	9	12	18	24	30	36
Apariencia (liofilizada)	Resultados Reportados	torta liofilizada blanca compacta	torta liofilizada blanca compacta a desmenuzable	torta liofilizada blanca compacta a desmenuzable	torta liofilizada blanca compacta	torta liofilizada blanca compacta	torta liofilizada blanca compacta	torta liofilizada blanca compacta	torta liofilizada blanca compacta	torta liofilizada blanca compacta	torta liofilizada blanca compacta
Apariencia (reconstituida)	Resultados Reportados	solución incolora clara ¹⁾	solución incolora clara	solución incolora clara	solución clara, incolora a ligeramente amarilla	solución incolora clara	solución clara, incolora a ligeramente amarilla	solución incolora clara	solución incolora clara	solución incolora clara	solución incolora clara, partículas no visibles
Valor pH	6,7 -7,3	6,9	6,8	6,9	6,8	6,8	6,9	6,8	6,9	6,9	6,9
Actividad rADAMTS13(FRETS-VWF73)	Objetivo: 300 U/mL	343	294	323	327	290	294	258 ²⁾	251 ²⁾	267 ²⁾	282 ²⁾
Proteína total (UV)	Resultados Reportados [mg/mL]	0,268	0,224	0,228	0,237	0,243	0,236	0,233	0,242	0,232	0,223
Dímeros y Agregados (SE-HPLC)	≤10%	1,3% de dímeros 0,3% de agregados	1,9% de dímeros 0,3% de agregados	1,6% de dímeros 0,4% de agregados	1,5% de dímeros 0,3% de agregados	1,9% de dímeros 0,3% de agregados	1,9% de dímeros 0,5% de agregados	2,1% de dímeros 0,4% de agregados	1,5 % de dímeros 0,6% de agregados	2,4 % de dímeros 0,4 % de agregados	1,5 % de dímeros 0,4 % de agregados

¹⁾ Se encontró una partícula extraña
²⁾ Cambio en valores de actividad de rADAMTS13 (FRETS-VWF73) debido a nuevo cálculo

Clarke, Modet & C¹²

COLOMBIA

Tabla 2. Datos de Estabilidad para rADAMTS13 Lote Número A13-930-10,023. Condición de Almacenamiento: +25 ±2°C

Atributo	Especificación	Resultado en Tiempo (meses)								
		inicial	1	3	6	9	12	18	24	36
Apariencia (liofilizada)	Resultados Reportados	torta liofilizada blanca compacta	torta liofilizada blanca compacta a desmenuzable	torta liofilizada blanca compacta a desmenuzable	torta liofilizada blanca compacta	torta liofilizada blanca compacta	torta liofilizada blanca compacta	torta liofilizada blanca compacta	torta liofilizada blanca compacta	torta liofilizada blanca compacta
Apariencia (reconstituida)	Resultados Reportados	solución incolora clara ¹⁾	solución incolora clara	solución clara, incolora a ligeramente amarilla	solución clara, incolora a ligeramente amarilla	solución incolora clara	solución clara, incolora a ligeramente amarilla	solución incolora clara	solución incolora clara	solución incolora clara, partículas no visibles
Valor pH	6,7 -7,3	6,9	6,9	6,8	6,8	6,8	6,9	6,8	6,9	6,9
Actividad rADAMTS13(FRETS-VWF73)	Objetivo: 300 U/mL	343	297	292	331	275	328	242 ²⁾	227 ²⁾	291 ²⁾
Proteína total (UV)	Resultados Reportados [mg/mL]	0,268	0,223	0,219	0,217	0,215	0,205	0,200	0,189	0,188
Dímeros y Agregados (SE-HPLC)	≤10%	1,3% de dímeros 0,3% de agregados	2,2% de dímeros 0,4% de agregados	1,8% de dímeros 0,6% de agregados	1,7% de dímeros 0,5% de agregados	1,9% de dímeros 0,4% de agregados	2,3% de dímeros 0,7% de agregados	2,3% de dímeros 0,6% de agregados	2,1% de dímeros 0,8% de agregados	2,0% de dímeros 0,6% de agregados

¹⁾ Se encontró una partícula extraña

²⁾ Cambio en valores de actividad de rADAMTS13 (FRETS-VWF73) debido a nuevo cálculo

Clarke, Modet & C¹³

COLOMBIA

Tabla 3. Datos de Estabilidad para rADAMTS13 Lote Número A13-930-10,023. Condición de Almacenamiento +40 ±2°C

Atributo	Especificación	Resultado en Tiempo (meses)				
		Inicial	1	2	3	6
Apariencia (liofilizada)	Resultados Reportados	torta liofilizada blanca compacta	torta liofilizada blanca compacta a desmenuzable	torta liofilizada ligeramente amarilla compacta a desmenuzable	torta liofilizada blanca compacta a desmenuzable	torta liofilizada blanca compacta
Apariencia (reconstituida)	Resultados Reportados	solución incolora clara ¹⁾	solución clara, ligeramente amarilla	solución clara, amarilla	solución clara, ligeramente amarilla	solución clara, incolora a ligeramente amarilla
Valor pH	6,7 -7,3	6,9	6,9	6,9	6,8	6,8
Actividad rADAMTS13(FRETS-VWF7 ³⁾)	Objetivo: 300 U/mL	343	293	288	292	353
Proteína total (UV)	Resultados Reportados [mg/mL]	0,268	0,200	0,149	0,169	0,171
Dímeros y Agregados (SE-HPLC)	≤10%	1,3% de dímeros 0,3% de agregados	2,8% de dímeros 0,5% de agregados	3,0% de dímeros 0,5% de agregados	2,2% de dímeros 0,6% de agregados	2,4% de dímeros 0,7% de agregados

¹⁾ Se encontró una partícula extraña

14

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

Tabla 4. Datos de Estabilidad para rADAMTS13 Lote Número VNM5M002A. Condición de Almacenamiento +5 ±3°C

Tabla 4. Datos de Estabilidad para rADAMTS13 Número de Lote VNM5M002A Condiciones de Almacenamiento: +5 ±3° C								
Atributo	Especificación	Resultado en Tiempo (meses)						
		Inicial	3	6	9	12	18	24
Apariencia (liofilizada)	Cumple ¹⁾	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple
Apariencia (reconstituida)	Cumple ²⁾	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple
Valor pH	6,7 -7,3	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Actividad rADAMTS13 Específica ³⁾	1000 -2500 U/mg	1587	1468	1502	1585	1495	1381	1699
Proteína total (UV)	0,100 -00400 mg/mL	0,242	0,243	0,247	0,237	0,245	0,264	0,219
Dímeros y Agregados (SE-HPLC)	≤ 5,0% % de Dímeros ≤ 2,0% % de Agregados	1,3% % de Dímeros 0,2% % de Agregados	1,5% % de Dímeros 0,04% % de Agregados	1,4% % de Dímeros 0,04 % % de Agregados	1,4% % de Dímeros 0,04 % % de Agregados	1,4% % de Dímeros 0,04 % % de Agregados	1,2% % de Dímeros 0,2 % % de Agregados	1,5 % % de Dímeros 0,2 % % de Agregados

¹⁾ Cumple= torta liofilizada blanca compacta

²⁾ Cumple= solución incolora clara; prácticamente libre de partículas extrañas

³⁾ Actividad rADAMTS13 Específica [U/mg]= Actividad rADAMTS13 Específica (FRETS-YWF73) [U/mL] / Proteína Total (UV) [mg/mL]

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Tabla 5. Datos de Estabilidad para rADAMTS13 Lote Número VNM5M002A. Condición de Almacenamiento: $+25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60 \pm 5\%$ de Humedad Relativa

Atributo	Especificación	Resultado en el Tiempo (meses)					
		Inicial	3	6	9	12	18
Apariencia (lío­filizada)	Cumple ¹⁾	cumple	cumple	Cumple	cumple	cumple	Cumple
Apariencia (reconstituida)	Cumple ²⁾	cumple	cumple	Cumple	cumple	cumple	Cumple
Valor de pH	6,7 – 7,3	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Actividad específica rADAMTS13	1000 - 2500 U/mg	1587	1387	1539	1444	1435	1393
Proteína total (UV)	0,100 – 0,400 mg/mL	0,242	0,251	0,236	0,248	0,244	0,243
Dímeros y Agregados (SE-HPLC)	$\leq 5,0\%$ de Dímeros $\leq 2,0\%$ de Agregados	1,3% de Dímeros 0,2% de Agregados	1,5% de Dímeros 1,0% de Agregados	1,5% de Dímeros 0,6% de Agregados	1,4 % de Dímeros 0,5 % de Agregados	1,5% de Dímeros 0,8% de Agregados	1,7% de Dímeros 0,7% de Agregados

1) Cumple= torta liofilizada blanca compacta

2) Cumple = solución clara, incolora; prácticamente libre de partículas externas

3) Actividad rADAMTS13 específica [U/mg] = Actividad rADAMTS13 (FRETS-VWF73) [U/mL]/ Proteína Total (UV) [mg/mL]

¹⁶
Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Tabla 6. Datos de Estabilidad para rADAMTS13 Lote Número VNM5M002A. Condición de Almacenamiento: +40 ±2°C /75 ±5% de Humedad Relativa

Atributo	Especificación	Resultado en el Tiempo (meses)				
		Inicial	1	2	3	6
Apariencia (lío­filizada)	Cumple ¹⁾	cumple	Cumple	n.d.	cumple	Cumple
Apariencia (reconstituida)	Cumple ²⁾	cumple	Cumple	n.d.	cumple	Cumple
Valor de pH	6,7 -7,3	7,0	6,9	n.d.	7,0	6,9
Actividad específica rADAMTS13	1000 - 2500 U/mg	1587	1411	n.d.	1371	1443
Proteína total (UV)	0,100 - 0,400 mg/mL	0,242	0,245	n.d.	0,251	0,236
Dímeros y Agregados(SE-HPLC)	≤5,0% de Dímeros ≤2,0% de Agregados	1,2% de Dímeros 0,3% de Agregados	1,4% de Dímeros 0,6% de Agregados	n.d.	2,0 % de Dímeros 1,2 % de Agregados	2,0% de Dímeros 0,9% de Agregados

n.d.no determinado
 1) Cumple= torta liofilizada blanca compacta
 2) Cumple = solución clara, incolora; prácticamente libre de partículas externas
 3) Actividad rADAMTS13 específica [U/mg] = Actividad rADAMTS13 (FRETS-VWF73) [U/mL]/ Proteína Total (UV) [mg/mL]

Clarke, Modet & C¹⁷
COLOMBIA

Tabla 7. Datos de Estabilidad para rADAMTS13 Lote Número VNM5M002A. Condición de Almacenamiento (reconstituida): Temperatura Ambiente (+25°C)

Atributo	Especificación	Resultado en el Tiempo (meses)			
		Inicial	3	6	24
Apariencia (liofilizada)	Cumple ¹⁾	cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Apariencia (reconstituida)	Cumple ¹⁾	cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valor de pH	6,7 - 7,3	7,0	6,9	6,9	6,9
Actividad específica rADAMTS13	1000 - 2500 U/mg	1435	1608	1574	1600
Proteína total (UV)	0,100 - 0,400 mg/mL	0,242 ⁴⁾	0,232 ⁴⁾	0,240 ⁴⁾	0,238 ⁴⁾
Dímeros y Agregados(SE-HPLC)	≤5,0% de Dímeros ≤2,0% de Agregados	1,3% de Dímeros 0,3% de Agregados	1,3% de Dímeros 0,3% de Agregados	1,4% de Dímeros 0,3% de Agregados	1,4 % de Dímeros 0,3 % de Agregados

1) Torta liofilizada blanca compacta
2) Solución clara, incolora; prácticamente libre de partículas externas
3) Actividad rADAMTS13 específica [U/mg] = Actividad rADAMTS13 (FRETTS-VWF73) [U/mL]/ Proteína Total (UV) [mg/mL]
4) Medido aproximadamente 4 meses después de otros parámetros

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Tabla 8. Datos de Estabilidad para rADAMTS13 Lote Número VNM5M002A. Condición de Almacenamiento (reconstituida): +5 ±3°C Después de 24 Meses de Almacenamiento a +5±3°C

Atributo	Especificación	Resultado en el Tiempo (meses)			
		Inicial	3	6	24
Apariencia (lío filizada)	Cumple ¹⁾	cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Apariencia (reconstituida)	Cumple ²⁾	cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valor de pH	6,7 - 7,3	6,9	7,0	7,0	7,0
Actividad específica rADAMTS13 ³⁾	1000 - 2500 U/mg	1602	1663	1607	1613
Proteína total (UV)	0,100 - 0,400 mg/mL	0,222	0,216 ³⁾	0,222	0,225
Dímeros y Agregados(SE-HPLC)	≤5,0% de Dímeros ≤2,0% de Agregados	1,4% de Dímeros 0,3% de Agregados	1,4% de Dímeros 0,2% de Agregados	1,3% de Dímeros 0,2% de Agregados	1,3 % de Dímeros 0,2 % de Agregados

1) Torta liofilizada blanca compacta

2) Solución clara, incolora; prácticamente libre de partículas externas

3) Actividad rADAMTS13 específica [U/mg] = Actividad rADAMTS13 (FRET5-VWF73) [U/mL]/ Proteína Total (UV) [mg/mL]

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Tabla 9. Datos de Estabilidad para rADAMTS13 Lote Número VNM5M002A. Condición de Almacenamiento: +25 ±2°C (reconstituida) Después de 24 Meses de Almacenamiento +5±3°C

Atributo	Especificación	Resultado en el Tiempo (meses)			
		Inicial	3	6	24
Apariencia (liofilizada)	Cumple ¹⁾	cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Apariencia (reconstituida)	Cumple ²⁾	cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valor de pH	6,7 - 7,3	7,0	7,0	7,0	7,0
Actividad específica rADAMTS13 ³⁾	1000 - 2500 U/mg	1687	1591	1555	1557
Proteína total (UV)	0,100 - 0,400 mg/mL	0,211	0,224	0,230	0,228
Dímeros y Agregados(SE-HPLC)	≤5,0% de Dímeros ≤2,0% de Agregados	1,4% de Dímeros 0,2% de Agregados	1,5% de Dímeros 0,4% de Agregados	1,6% de Dímeros 0,4% de Agregados	1,5 % de Dímeros 0,6 % de Agregados

1) Torta liofilizada blanca compacta

2) Solución clara, incolora; prácticamente libre de partículas externas

3) Actividad rADAMTS13 específica [U/mg] = Actividad rADAMTS13 (FRETS-VWF73) [U/mL]/ Proteína Total (UV) [mg/mL]

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

Por tanto, es claro que, incluso a temperaturas elevadas de hasta +40°C y largos periodos de almacenamiento de hasta 36 meses, las formulaciones ADAMTS 13 de la presente invención son estables y de forma importante exhiben alta actividad y no es evidente a partir de lo mostrado en el párrafo 0016 y en la tabla 9 de D1 en combinación del uso de un ion divalente en D3, toda vez que la estabilidad mejorada para las formulaciones ADAMTS 13 reclamadas en la presente solicitud no se no hubiera podido anticipar o esperar por una persona del oficio normalmente versada en la técnica teniendo en cuenta las enseñanzas técnicas descritas en los documentos D1, D2 o D3, de manera individual o en cualquier combinación.

Esto solo lo hubiera podido hacer mediante el conocimiento previo de la solución aportada por la presente invención, es decir, a través de un estudio retrospectivo, lo cual no es aceptado para la evaluación de la altura inventiva de una invención.

En este sentido, respetuosamente manifestamos que el análisis *ex post facto* de una solicitud de patente se encuentra proscrito por nuestra legislación nacional ya que el Examinador no solamente debe situarse en la fecha de la prioridad reivindicada, si no que adicionalmente **NO debe tener en cuenta la solución aportada por la invención en cuestión.**

Contrario a lo anterior, el análisis de nivel inventivo en el presente caso fue efectuado teniendo en cuenta la solución aportada por la invención y partiendo del conocimiento que se tiene actualmente y no a la fecha de presentación de la presente solicitud, lo cual invalida sus resultados de acuerdo con los parámetros del Manual Andino de Patentes.

Considerando todos los anteriores argumentos, se demuestra que las reivindicaciones 1 a 19 cumplen con los requisitos nivel inventivo, tal como se define en el artículo 18 de la Decisión 486 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio.

Finalmente, es deseo del solicitante señalar que, sin apartarse del conocimiento del principio de independencia entre oficinas de propiedad intelectual, la presente invención ha sido concedida ante la EPO, en donde el documento D1 señalado por el señor examinador colombiano, no fue considerado como de particular relevancia durante el trámite ante la EPO, por lo cual una persona medianamente versada en la materia técnica que estuviera enfrentada con el problema de proporcionar composiciones que comprende ADAMTS13 con propiedades mejoradas de almacenamiento por más de un mes y/o con actividad mantenida de dicha proteína no habría podido a partir de dicho documento combinado con D2 (WO03/016492) y/o D3, llegar de manera evidente a la presente invención. Acompañamos copia del ISR y del IPRP (Cap. I).

2. Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, solicito a usted lo siguiente:

a) Que de conformidad con lo previsto por los artículos 3, 42 y 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo se consideren y se resuelvan TODOS los argumentos y TODAS las cuestiones planteadas así como las

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

que aparezcan con motivo de este recurso.

b) Que se revoque la resolución **50383** del día 18 de agosto de 2015 por el Superintendente de Industria y Comercio, y se proceda a conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud de mi mandante.

Señor Superintendente,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

ANEXO

- Copia del ISR
- Copia del IPRP (Cap. I).

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 20695C-192-1	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/US2010/049723	International filing date (day/month/year) 21 September 2010 (21.09.2010)	Priority date (day/month/year) 21 September 2009 (21.09.2009)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant BAXTER INTERNATIONAL INC.			

1.	This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).		
2.	This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.		
In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.			
3.	This report contains indications relating to the following items:		
☒	Box No. I	Basis of the report	
☐	Box No. II	Priority	
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention	
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	
☐	Box No. VI	Certain documents cited	
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application	
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application	
4.	The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland		Date of issuance of this report 27 March 2012 (27.03.2012)
Facsimile No. +41 22 338 82 70		Authorized officer Nora Lindner
		e-mail: pt03.pct@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2010/049723

International filing date (day/month/year)
21.09.2010

Priority date (day/month/year)
21.09.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/00 A61K9/10 A61K38/43 A61K38/48

Applicant
BAXTER INTERNATIONAL INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Kronester-Frei, A
Telephone No. +49 89 2399-8555



24

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2010/049723

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
- a. (means)
- ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
- b. (time)
- ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>16-54</u>
	No: Claims	<u>1-15</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-54</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-54</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1 The following documents (D) are referred to in this communication; the numbering corresponds to the order used in the Search Report, the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

- D1 JP 2007 174978 A (JAPAN CLINICAL LAB INC) 12 July 2007 (2007-07-12)
- D2 WO 03/016492 A2 (UNIV MICHIGAN [US]; GINSBURG DAVID [US]; LEVY GALLIA [US]; TSAI HAN-MO) 27 February 2003 (2003-02-27)
- D3 US 2007/280924 A1 (DANIELS JULIE [GB] ET AL) 6 December 2007 (2007-12-06)
- D4 ANDERSON PATRICIA J ET AL: "Zinc and calcium ions cooperatively modulate ADAMTS13 activity",
JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY,
vol. 281, no. 2, January 2006 (2006-01), pages 850-857, XP002660108,
ISSN: 0021-9258
- D5 GARDNER MICHELLE D ET AL: "A functional calcium-binding site in the metalloprotease domain of ADAMTS13",
BLOOD,
vol. 113, no. 5, January 2009 (2009-01), pages 1149-1157, XP002660109,
ISSN: 0006-4971

Unless otherwise specified, the relevant passages of the documents cited can be taken from the International Search Report.

D1: Method for stabilizing a composition containing the von Willebrand factor-nicking enzyme ADAMTS13 involving adding a divalent metal ion exemplified by a calcium ion, a barium ion and a magnesium ion to the composition containing the ADAMTS13. Buffer with a tris buffers suitable for the solution containing ADAMTS13 etc. is used, pH of the buffer normally the range of pH 4-10, and pH 5-9 at which the enzyme activity of ADAMTS13 is kept stably especially pH 6 to 8 range is selected more suitably. The forming agent for freeze-dry, such as antiseptic preservative, such as additives, such as a polyoxyethylene sorbitan monolaurate, sodium azide, and antibiotics, such as salts and a surface active agent, a dextran, and a mannitol, etc. can

28

also be added to buffer; In liquid liquid state or as lyophilized product. The advantage linked with compositions concerned lies in long term storage and heat processing of ADAMTS13.

D2: Pharmaceutical compositions comprising ADAMTS13 etc alone or in combination with at least one other agent, such as a stabilizing compound, and may be administered in any sterile, biocompatible pharmaceutical carrier, including, but not limited to, saline, buffered saline, dextrose, and water. For injection, the pharmaceutical compositions of the invention may be formulated in aqueous solutions, preferably in physiologically compatible buffers such as Hanks' solution, Ringer's solution (around pH 4,5 - 7; comment of examiner) , or physiologically buffered saline ; the composition may be provided as a salt and can be formed with many acids, including but not limited to hydrochloric, sulfuric, acetic, lactic, tartaric, malic, succinic, etc. Salts tend to be more soluble in aqueous or other protonic solvents that are the corresponding free base forms. In other cases, the preferred preparation may be a lyophilized powder in 1 mM-50 mM histidine, 0. 1%-2% sucrose, 2%-2% mannitol at a pH range of 4.5 to 5.5, that is combined with buffer prior to use.

D3: Ophthalmic solutions comprising Metalloproteases (TIMPs). All solutions were stored for three months at 4 °C. and then retested to assess stability.

D4: Properties of ADAMTS13 was studied in physiological conditions of pH and ionic strength. In particular ADAMTS13 was found to be activated by calcium and zinc ions. rADAMTS13 activity (1 nM) was assessed in mixtures of increasing concentrations of metal ions in 50mM Hepes, pH 7.4, 150 nM NaCl and 1 mg/ml bovine serum albumin. All reported metal ion concentrations represent the total concentration added to reactions. In complete reactions containing buffer, substrate and plasma Zn^{2+} was $<2 \mu M$ and Ca^{2+} was $<250 \mu M$ as determined by inductively coupled plasma spectroscopy. Results show that Ca^{2+} stimulates ADAMTS13 activity suggesting functional interaction between Zinc and calcium ion.

D5: ADAMTS13 regulates the multimeric size of von Willebrand factor (VWF). Its function is highly dependent upon Ca^{2+} ions. Major influence of Ca^{2+} upon ADAMTS13 function is mediated through binding to a high-affinity site adjacent to its active site cleft. 20 nM of purified recombinant ADAMTS13 or 1 nM of expressed ADAMTS13 in conditioned media, both in 20 nM Tris-HCl (pH 7.8), 150 mM NaCl and 0 to 9 mM $CaCl_2$ were preincubated at 37 °C for 1h without VWF115. Results of serial tests show Ca^{2+} induces a conformational change in ADAMTS13, but only under low-ionic-strength

conditions (Fig. 2). It is thought that in ADAMTS1, this double site may help stabilize/mediate folding and reorientation of a polypeptide loop connection the metalloprotease and disintegrin-like domains.

- 2 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1 and 2 and their dependent subject-matter in claims 3-15 is not new in the sense of Article 33(2) PCT with respect to D1. In view of the waste ranges used in claims 1 and 2, in particular with respect to the amount of Ca^{2+} ions, the disclosure of D1 falls within the general teaching of claims 1 and 2 and dependent subject matter.
- 3 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject matter of claims 16-54 and related subject-matter does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT. Having regard to D1 a person skilled in this art confronted with the problem of providing further ADAMTS13 comprising compositions having improved storage properties >than 1 month and/or retaining sufficient ADAMTS13 activity would have been able to deduce in an obvious manner from D1, which is considered to represent the closest prior art background, that further trial in the proportion of Ca^{2+} could be a success, because - in parallel- the scientific community in D4 and D5 published new results showing that the enzyme concerned can be activated by calcium and zinc ions at concentrations typical of plasma, and that in particular Ca^{2+} ions may help to stabilize/mediate folding and reorientation of a polypeptide loop connection the metalloprotease and disintegrin-like domain. Further parameters typically modified in this context can be found obviously in D2 or D3. Thus with the information at present available the required inventive merit is not shown with respect to D1 in combination with D4/D5 and D2/D3.
- 4 Claims 52-54 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. Patentability, in particular novelty and inventive step, of claims 52-54 have been assessed on the basis of a purpose-limited product claim taking into account the alleged effects of the compound/composition. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may

29

allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

- 5 Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in D1-D5 are not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/049723

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K9/10 A61K38/43 A61K38/48
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2007 174978 A (JAPAN CLINICAL LAB INC) 12 July 2007 (2007-07-12)	1-15
Y	please see electronic translation: claims, [0010], [0009], [0006], abstract; the whole document	1-54
Y	----- WO 03/016492 A2 (UNIV MICHIGAN [US]; GINSBURG DAVID [US]; LEVY GALLIA [US]; TSAI HAN-MO) 27 February 2003 (2003-02-27) page 78-82; the whole document	1-54
Y	----- US 2007/280924 A1 (DANIELS JULIE [GB] ET AL) 6 December 2007 (2007-12-06) Example 3, page 10, left column [0153] ----- -/-	1-54

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 September 2011

Date of mailing of the international search report

12/10/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kronester-Frei, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/049723

31

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ANDERSON PATRICIA J ET AL: "Zinc and calcium ions cooperatively modulate ADAMTS13 activity", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 281, no. 2, January 2006 (2006-01), pages 850-857, XP002660108, ISSN: 0021-9258 Abstract, page 850, bottom right column, page 851 bottom left column, page 856, left column, figures; the whole document	1-54
Y	----- GARDNER MICHELLE D ET AL: "A functional calcium-binding site in the metalloprotease domain of ADAMTS13", BLOOD, vol. 113, no. 5, January 2009 (2009-01), pages 1149-1157, XP002660109, ISSN: 0006-4971 Methods ADAMTS13 activity assays, page 1152, fig. 2, page 1155 right column, figures; the whole document -----	1-54

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/049723

32

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2007174978 A	12-07-2007	NONE	
WO 03016492 A2	27-02-2003	AU 2002336367 A1	03-03-2003
		US 2003073116 A1	17-04-2003
		US 2006233784 A1	19-10-2006
		US 2006246589 A1	02-11-2006
		US 2009274683 A1	05-11-2009
		US 2009304672 A1	10-12-2009
US 2007280924 A1	06-12-2007	AU 2005218998 A1	15-09-2005
		CA 2557553 A1	15-09-2005
		EP 1729725 A2	13-12-2006
		WO 2005084635 A2	15-09-2005
		JP 2007526292 A	13-09-2007

32