



No. 12-060193- -00010-0000

Fecha: 2015-06-17 14:41:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 26

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

1

MF

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.** 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 sustituta de acuerdo con la sustitución adjunta, de las sociedades 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, en respuesta al oficio No. 926 notificado por fijación en lista el 3 de febrero de 2015, relacionado con concepto técnico de fondo, y teniendo en cuenta el memorial presentado el 23 de abril de 2015, mediante el cual se solicitó una prórroga de 30 días para dar respuesta al referido oficio, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 19 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:
 - 1.1 Como primera medida, se modificaron las antiguas reivindicaciones con el fin de incluir la información de secuencia para ADAMTS13. Adicionalmente, se ha incluido en tales reivindicaciones definiciones específicas de los componentes azúcar, alcohol de azúcar, tensoactivo no iónico y agente amortiguador.
 - 1.2 Por otra parte, se han modificado las antiguas reivindicaciones 7 y 25 a 28 indicando rangos concretos.
 - 1.3 Asimismo, se han eliminado las antiguas reivindicaciones 17 a 24, 30 a 40 y 43 a 48.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad, novedad y nivel inventivo, planteadas por el examinador en su concepto técnico.

En cuanto al número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se

P-3274

1/26

adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de cláusulas que el originalmente presentado y es en esencia el mismo objeto pero más limitado y definido con mayor claridad.

2. Claridad

Respecto a las objeciones de claridad, el solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

Como primera medida, se indica al examinador que las antiguas reivindicaciones 1 y 2 han sido modificadas con el fin de incluir la información de secuencia para ADAMTS 13. Soporte para esta modificación se encuentra en el párrafo [0095] de la descripción originalmente presentada. Adicionalmente, en las mismas reivindicaciones se ha incluido definiciones específicas de los componentes azúcar, alcohol de azúcar, tensoactivo no iónico y agente amortiguador, según las características técnicas previamente incluidas en las antiguas reivindicaciones 7, y 9 a 12.

Por otra parte, la antigua reivindicación 7 ha sido modificada para describir “3% a 5% de un azúcar y/o un alcohol de azúcar”. Soporte para esta modificación se encuentra en el párrafo [0132] de la descripción originalmente presentada.

En cuanto a las objeciones a las antiguas reivindicaciones 25 a 28, que corresponden a las nuevas reivindicaciones 13 a 16, se aclara al examinador que el término “*al menos*” ha sido eliminado, indicando de manera específica los rangos de pureza. Es relevante aclarar al examinador que el rango superior indicado en las reivindicaciones (es decir 100%) está implícitamente descrito en las reivindicaciones ya que el “*al menos*” indica que el rango se encuentra entre el valor indicado como límite inferior y el 100% como el valor máximo de pureza.

En relación con la antigua reivindicación 41, que corresponde a la nueva reivindicación 18, es deseo del solicitante aclarar al examinador que la característica de “*la proteína ADAMTS13 es ADAMTS13 humana*” se refiere a una característica técnica específica de la proteína ADAMTS 13 comprendida en la formulación reclamada.

Adicionalmente, se aclara que las antiguas reivindicaciones 17 a 24, 30 a 40 y 43 a 48 han sido eliminadas del presente capítulo reivindicatorio, por lo que se entienden por superadas las objeciones manifestadas por el examinador a tales reivindicaciones.

En consecuencia, nos permitimos informar que las nuevas reivindicaciones 1 a 19 se ajustan a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

3. Novedad

El examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad de las antiguas

reivindicaciones 43 a 46 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento WO2003016492 (D2).

Teniendo en cuenta que las antiguas reivindicaciones 43 a 46 han sido eliminadas del presente capítulo reivindicatorio, se indica al examinador que se entienden por superadas todas las objeciones a la novedad de la invención.

En este sentido, el nuevo capítulo reivindicatorio que contiene 19 reivindicaciones cumple con los requisitos de novedad en concordancia con los lineamientos del artículo 16 de la Decisión 486/00.

4. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 1 a 42, 47 y 48 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos US20060205661 (D1), D2 y JP2007174978 (D3).

A este respecto, me permito indicar 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 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 tengan en cuentas los siguientes argumentos que demuestran la patentabilidad de la presente invención.

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

Como se indicó anteriormente, las antiguas reivindicaciones han sido modificadas para describir:

“(b) 0 mM a 20mM ~~400-mM~~ de una sal farmacéuticamente aceptable, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es cloruro de sodio o cloruro de potasio; (c) 0,5 mM a 20 mM de calcio; (d) 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; (e) 0,01 % a 0,1 % de tensoactivo no iónico seleccionado del grupo que consiste de Polisorbato 20, Polisorbato 80, Pluronic F-68, y BRIJ 35; y (f) 5 mM a 100 mM de un agente regulador para mantener un pH entre 6,0 y 8,0, en donde dicho agente regulador es histidina o HEPES”

De esta forma, las nuevas reivindicaciones 1 y 2 describen una formulación más

específica y particular. Los documentos D1 y D2 individualmente o en combinación no enseñan ni sugieren la formulación reivindicada.

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:

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.

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 se han modificado para mencionar *"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.

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.

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.

Ninguno de los documentos D1 o D2 enseña o sugiere los rangos particularmente reivindicados para una formulación ADAMTS 13, las referencias no enseñan ni

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

sugieren en ninguna forma la formulación ADAMTS 13 como se menciona en las reivindicaciones actualmente modificadas. 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 antiguas reivindicaciones 1 y 2 han sido modificadas para definir de manera específica los componentes de la formulación reclamada. Al revisar 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.

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

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

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.

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.

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 han modificado 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.

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 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 han modificado para mencionar estos dos agentes amortiguadores y el rango de concentración particular. De hecho, 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 actualmente modificadas. 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 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, es deseo del solicitante resaltar datos de ejemplo 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 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 1
3	30 mM	20 mM	4 mM	3%	1%	-	0,050%	Igual que variante 1
4	30 mM	20 mM	2 mM	3%	-	1%	0,050%	Igual que variante 1
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 fácilmente 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 liofilización extendida

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 rota de la periferia
2	30 mM	20 mM	2 mM	3%	-	1%	0,050%	Igual que variante 1
3	30 mM	20 mM	4 mM	3%	1%	-	0,050%	Igual que variante 1
4	30 mM	20 mM	4 mM	3%	-	1%	0,050%	Igual que variante 1
5	60 mM	20 mM	2 mM	3%	1%	-	0,050%	Igual que variante 1
6	60 mM	20 mM	2 mM	3%	-	1%	0,050%	Igual que variante 1
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 1; superficie rota

De nuevo, como se observa en la columna titulada “Evaluación Óptica” 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 invención, dichas tortas liofilizadas se forman de

manera inesperada e impredecible únicamente con las formulaciones bajas en sal que se reclaman en la presente solicitud.

Nuevos Datos

Además de los datos presentados en la presente solicitud que demuestran que la formulación reivindicada proporciona en forma ventajosa tortas liofilizadas muy compactas y formulaciones estabilizadas, es deseo del solicitante presentar los siguientes datos de estabilización 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 continuación proporcionan datos que demuestran que:

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

Clarke, Modet & C°

COLOMBIA

11

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 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.

Señor Superintendente,


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

P-3274

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

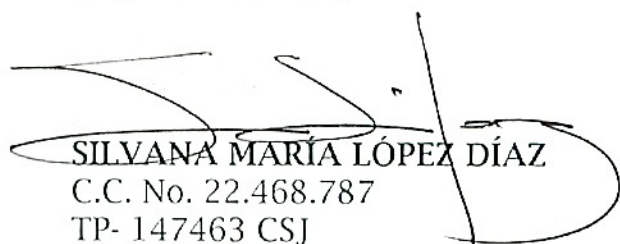
Re: Expediente No. 12-060.193

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

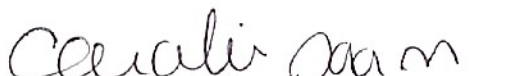
RESPUESTA ACCIÓN OFICIAL

Yo, **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro, a la doctora **CAROLINA DAZA MONTALVO**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No.66.783.790 de Palmira Valle y portadora de la tarjeta profesional No.TP-141563 del CSJ, con las mismas facultades que me fueron conferidas para este caso.

Muy atentamente,


SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ
C.C. No. 22.468.787
TP- 147463 CSJ

Acepto sustitución


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ

11

074296974830800031183e9eb



El caso de la...

Clarke, Modet & C¹²

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 extraña²⁾ Cambio en valores de actividad de rADAMTS13 (FRETS-VWF73) debido a nuevo cálculo

P-3274

Clarke, Modet & C^o

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

P-3274

27

Clarke, Modet & C¹⁴

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

Clarke, Modet & C¹⁵

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 & C¹⁶

COLOMBIA

Tabla 5. Datos de Estabilidad para rADAMTS13 Lote Número VNM5M002A. Condición de Almacenamiento: +25 ±2°C / 60 ±5% de Humedad Relativa

Atributo	Especificación	Resultado en el Tiempo (meses)					
		Inicial	3	6	9	12	18
Apariencia (liofilizada)	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)	≤5,0% de Dímeros ≤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]

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

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

Atributo	Especificación	Resultado en el Tiempo (meses)				
		Inicial	1	2	3	6
Apariencia (liofilizada)	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)	$\leq$ 5,0% de Dímeros $\leq$ 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]

P-3274

Clarke, Modet & C¹⁸
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 ²⁾	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 (FRETS-VWF73) [U/mL]/ Proteína Total (UV) [mg/mL]

4) Medido aproximadamente 4 meses después de otros parámetros

P-3274

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Tabla 8. Datos de Estabilidad para rADAMTS13 Lote Número VNM5M002A. Condición de Almacenamiento (reconstituida): $+5 \pm 3^{\circ}\text{C}$
Después de 24 Meses de Almacenamiento a $+5 \pm 3^{\circ}\text{C}$

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 ¹⁾	0,222	0,225
Dímeros y Agregados(SE- HPLC)	$\leq 5,0\%$ de Dímeros $\leq 2,0\%$ 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 (FRETS-VWF73) [U/mL]/ Proteína Total (UV) [mg/mL]

P-3274

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Tabla 9. Datos de Estabilidad para rADAMTS13 Lote Número VNM5M002A. Condición de Almacenamiento: $+25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ (reconstituida)
Después de 24 Meses de Almacenamiento $+5 \pm 3^{\circ}\text{C}$

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	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)	$\leq 5,0\%$ de Dímeros $\leq 2,0\%$ 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]

P-3274

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

En conclusión, 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. Dicha estabilidad mejorada para las formulaciones ADAMTS 13 reclamadas en la presente solicitud no se no hubieran podido ser predichas o esperada 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.

Considerando todos los anteriores argumentos, se demuestra que las nuevas 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.

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,

CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

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

(a) 0,05 mg/ml a 10,0 mg/ml de ADAMTS13, en donde dicha ADAMTS13 comprende la secuencia de aminoácido como se recita en número de acceso GenBank NP_620594 o comprende aminoácidos 75 a 1427 de la secuencia de aminoácidos como se recita en número de acceso GenBank NP_620594;

(b) 0 mM a 90 mM de una sal farmacéuticamente aceptable, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es cloruro de sodio o cloruro de potasio;

(c) 0,5 mM a 20 mM de calcio;

(d) 2% a 6% de un azúcar y/o alcohol de azúcar seleccionado del grupo que consiste de sucrosa, manitol, y una combinación de los mismos;

(e) 0,01% a 0,1% de un tensoactivo no iónico seleccionado del grupo que consiste de Polisorbato 20, Polisorbato 80, Pluronic F-68, y BRIJ 35; y

(f) 5 mM a 100 mM de un agente amortiguador para mantener un pH entre 6,0 y 8,0, donde dicho agente amortiguador es histidina o HEPES.

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

(a) al menos 100 unidades de actividad de ADAMTS13 por mg de ADAMTS13, en donde dicha ADAMTS13 comprende la secuencia de aminoácido como se recita en número de acceso GenBank NP_620594 o comprende los aminoácidos 75 a 1427 de la secuencia de aminoácido como se recita en número de acceso GenBank NP_620594;

(b) 0 mM a 90 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 seleccionado del grupo que consiste de sucrosa, trehalosa, manitol o una combinación de los mismos;

(e) 0,01% a 0,1% de un tensoactivo no iónico seleccionado del grupo que consiste de Poliisorbato 20, Polisorbato 80, Pluronic F-68, y BRIJ 35; y

(f) 5mM a 100 mM de un agente amortiguador para mantener un pH entre 6,0 y 8,0, en donde dicho agente amortiguador es histidina o HEPES.

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, que comprende 30 mM a 90 mM de una sal farmacéuticamente aceptable.

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, que comprende 3% a 5% de un azúcar y/o un alcohol de azúcar.

8. La formulación de la reivindicación 1 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, en donde el pH de la formulación es $7,0 \pm 0,2$.

10. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 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 (pH $7,0 \pm 0,2$).

11. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende:

- (a) al menos 100 unidades de actividad de ADAMTS13 por mg 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 (pH $7,0 \pm 0,2$).

12. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que además comprende zinc a una concentración entre 0,5 μ M y 20 μ M.

13. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la proteína ADAMTS13 es 80% puro a 100% pura.

14. La formulación de la reivindicación 13, en donde la proteína ADAMTS13 es 90% pura a 100% pura.

15. La formulación de la reivindicación 14, en donde la proteína ADAMTS13 es 95% pura a 100% pura.

16. La formulación de la reivindicación 15, en donde la proteína ADAMTS13 es 99% pura a 100% pura.

17. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde la formulación comprende la proteína ADAMTS13 monomérica.

18. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde la proteína ADAMTS13 es ADAMTS13 humana.

19. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde la proteína ADAMTS13 humana es ADAMTS13 recombinante.