

REIVINDICACIONES

1. Una composición líquida farmacéutica que comprende:

- plasminógeno o una variante biológicamente activa
5 de este, en una concentración de alrededor de 0,01 mg/ml a 80
mg/ml;

- un modificador de tonicidad, que contiene sodio en
una concentración de 30 mM a 250 mM para alcanzar una
osmolalidad entre 180 mOsm y 350 mOsm;

10 - un agente estabilizante, que es arginina o glicina,
en una concentración de 20 mM a 200 mM; y

un amortiguador que tiene un pH de 3,0 a 10,0.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde
el amortiguador tiene un pH de 5,0 a 8,0; o de 6,0 a 8,0; o de
15 6,5 a 7,5.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde
el amortiguador tiene un pH de 6.0 a 8.0.

4. La composición farmacéutica de cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 3, donde el amortiguador es un citrato,
20 acetato o un fosfato.

5. La composición farmacéutica de cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 4, donde el amortiguador es un citrato.

6. La composición farmacéutica de cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 4, donde el amortiguador tiene una

concentración de 2 a 30 mM.

7. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la concentración del plasminógeno o la variante biológicamente activa de este es de 5 mg/ml a 60 mg/ml.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, donde la concentración del plasminógeno o la variante biológicamente activa de este es 40, 30, 20, 10 o 5 mg/ml.

9. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la concentración del plasminógeno o la variante biológicamente activa de este es de 2 mg/ml a 20 mg/ml.

10. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el agente estabilizante es arginina.

11. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el agente estabilizante es glicina.

12. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el agente estabilizante se encuentra en una concentración de 10mM a 100 mM.

13. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el agente estabilizante se encuentra en una concentración de 25 mM a 75 mM.

14. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde el modificador de tonicidad es cloruro de sodio.

15. La composición farmacéutica de cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 a 14, donde el modificador de tonicidad se encuentra presente en una concentración de 30 mM de 100 mM.

16. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende además un azúcar no reductor, que es sacarosa.

10 17. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde dicho plasminógeno o una variante biológicamente activa de este es plasminógeno humano.

18. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde dicho plasminógeno o una
15 variante biológicamente activa de este se constituye de más que 80 % de Glu-plasminógeno.

19. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, donde dicho plasminógeno o una variante biológicamente activa de este es Glu-plasminógeno.

20 20. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que es adecuada para administración intravenosa, subcutánea, tópica, intradérmica, oftálmica y/o intramuscular.

21. La composición farmacéutica de cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 20, que es una composición líquida adecuada para liofilización, una composición líquida adecuada para congelamiento, o una composición reconstituida.

22. La composición farmacéutica de cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 a 21, que comprenden:

- de 2 mg/ml a 20 mg/ml de Glu-plasminógeno;
- de 30 mM a 100 mM de cloruro de sodio;
- de 10 mM a 100 mM de glicina;
- de 50 mM a 150 mM de sacarosa; y
- 10 - de 2 mM a 30 mM de un amortiguador de citrato que tiene un pH de 6.0 a 8.0.

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 22, que comprende:

- de 5 mg/ml a 20 mg/ml de Glu-plasminógeno;
- 15 - de 35 mM a 75 mM de cloruro de sodio;
- de 25 mM a 75 mM de glicina;
- de 54 mM a 108 mM de sacarosa; y
- 10 mM de un amortiguador de citrato que tiene un pH de 6.0 a 7.0.

Doctora

María José Lamus Becerra

Directora de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

TOBOS ABOGADOS S.A.S.

Calle 151 No. 18A-34

Oficina 409 Bogotá D.C.

C.P. 110131166 - Colombia

NIT 900.367.556-3

Tel +57 1 526 0350

Tel +57 1 805 1166

Cel +57 320 334 0887

<http://www.tobos.com.co>

tobos@tobos.com.co

Referencia: Expediente No. NC2017/0007137

Solicitud de patente de invención titulada: "Composición
farmacéutica que comprende plasminógeno"

Solicitante: PROMETIC BIO THERAPEUTICS, INC.

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO CORREO ELECTRÓNICO OFICIO NO. 766

ANDREA TOBOS MATEUS, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada la sociedad PROMETIC BIO THERAPEUTICS, INC, respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al segundo examen de fondo dentro del término legal.

En resumen, el resultado del referido Examen de Fondo indica que la solicitud no cumple con los requisitos establecidos por la Ley. Se solicita reconsideración de las objeciones y deficiencias señaladas con base en los siguientes argumentos y modificaciones:

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

El Examinador hace las siguientes objeciones a las reivindicaciones, a las cuales responderé a continuación de cada observación:

1.1 Reivindicaciones – Método de tratamiento

1.1.1 El Examinador considera que la reivindicación 1 no es clara dado que el preámbulo hace referencia a un método de tratamiento no permitido de acuerdo al artículo 20 literal (d) de la D. 486.

1.1.2 En respuesta a esta observación, la solicitante ha modificado el preámbulo de la reivindicación 1, con el fin de remover la materia no patentable y limitarse a proporcionar las características técnicas esenciales de la composición farmacéutica que se desea proteger.

1.2 Reivindicaciones – Resultados a alcanzar

1.2.1 El Examinador reclama que las reivindicaciones 1-2, 6 – 7, 17, 21-22, 25 – 26, 35 y 41 – 43 no son claras puesto que la osmolalidad, el pH, el contenido total de proteína y la cantidad de partículas corresponden a resultados a alcanzar y no definen la composición farmacéutica reclamada, puesto que las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado.

1.2.2 La Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad de la SIC, menciona lo siguiente respecto a los resultados a alcanzar:

*“El resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. **Puede aparecer en la reivindicación**, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención”¹. (Subrayado fuera del texto)*

Para responder a las objeciones del Examinador, la solicitante reitera su desacuerdo con este punto de vista, debido a que dichas características definen claramente la composición reclamada.

No obstante, con el fin de superar las objeciones, la solicitante ha decidido eliminar las reivindicaciones 6, 7, 17, 21, 22, 25 – 26, 35 y 41 – 43, las cuales fueron directamente objetadas.

Por otro lado, la reivindicación 1 ha sido modificada de manera tal que se especifica que el modificador de tonicidad está en una concentración de 30 mM a 250 mM para alcanzar la osmolalidad entre 180 y 350 mOsm. Asimismo, la reivindicación 1 se ha modificado para indicar que la composición comprende un amortiguador que tiene un pH entre 3.0 y 10.0.

La solicitante desea argumentar que, de este modo, los elementos que contribuyen a la obtención de la osmolalidad y el pH están claramente definidos en las presentes reivindicaciones por el modificador de tonicidad y el amortiguador, respectivamente.

Dado que los resultados a alcanzar pueden aparecer en las reivindicaciones siempre y cuando acompañen las características que definen la invención, la solicitante respetuosamente solicita que esta objeción sea retirada.

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2012. Página 79.

1.3 Reivindicaciones – Claridad

1.3.1. El Examinador expresa que las reivindicaciones 18 y 44 no son claras puesto que el plasminógeno es de origen humano y corresponde a un compuesto que hace parte de los seres vivos como se encuentra en la naturaleza. Por lo tanto, no es considerado una invención.

1.3.2. En respuesta a la observación del Examinador, la solicitante respetuosamente considera que esta objeción no se encuentra bien fundamentada, debido a que la composición farmacéutica que se desea reivindicar (la cual incluye una combinación de diferentes elementos) no existe en la naturaleza. El propósito de las reivindicaciones objetadas no es el de reivindicar el plasminógeno humano como tal, en realidad se desea proteger una composición farmacéutica que comprende plasminógeno humano junto con otros ingredientes (modificador de tonicidad, agente estabilizante, amortiguador, entre otros).

Por tales motivos, se desea insistir en la reivindicación 18 objetada. Con respecto a la reivindicación 44, la solicitante desea eliminar esta reivindicación como se explicará más adelante.

1.4 Reivindicaciones – Términos imprecisos

1.4.1. El Examinador objeta el término “aproximadamente” de la reivindicación 19, debido a que se considera impreciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica.

1.4.2 En respuesta a esta observación, la solicitante ha eliminado el término objetado de la reivindicación 19, con el fin de eliminar la imprecisión y delimitar correctamente el alcance de la invención.

1.5 Reivindicaciones – Modificaciones voluntarias

1.5.1. La sociedad solicitante desea eliminar las reivindicaciones 13, 15, 27 a 34, y 36 a 49 de la presente solicitud. En consecuencia, se presenta un capítulo reivindicatorio modificado que incluye los cambios antes señalados. El nuevo capítulo reivindicatorio incluye en total 23 reivindicaciones, y por lo tanto, dado que el número de reivindicaciones ha disminuido, no se requiere el pago de reivindicaciones adicionales.

2. EXAMEN DE PATENTABILIDAD – NIVEL INVENTIVO

2.1 El Examinador informa que después de realizada la búsqueda de anterioridades en este caso, concluyó que el nivel inventivo de las reivindicaciones se encuentra afectada por lo divulgado en los siguientes documentos:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D4	Heeremans, et al	“Long-term stability of liposomes containing both tissue-type plasminogen activator and glu-plasminogen”	1996
D5	JPH05967A	“Tissual plasminogen activator-containing pharmaceutical composition”	08 de enero de 1993

En cuanto a la reivindicación 1, el Examinador considera que:

“El documento D4 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones farmacéuticas vesiculadas estables a largo tiempo para liofilizar, que comprenden glu-plasminógeno y un agente estabilizador como la arginina, en donde el tamaño de partícula está entre 0,22 a 0,25 micras (Resumen, y Págs. 192-200, secciones 2-4).

*Las diferencias entre la composición definida en la reivindicación 1 y la formulación revelada en el documento D4 consiste en que la composición reclamada es líquida e incluye plasminógeno (0,01mg/ml-80mg/mol) y cloruro de sodio.
No se evidencia efecto técnico asociado a las diferencias expuestas, dado que el efecto en la reducción de agregación de partículas está asociado a la arginina (Ver Ej.5).*

(...)

Sin embargo, el documento D5 enseña composiciones farmacéuticas líquidas estables a largo plazo que comprenden un activador tisular plasminogénico (0,05mg/ml), sacarosa, cloruro de sodio y arginina; además, enseña que la arginina estabiliza al activador tisular en soluciones acuosas ácidas (Resumen, Pág. 2-4, Párrs. [0003-0004 y 0008] y Págs. 8, Párr. [0027-0028], Ej. 1 y 2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar la composición revelada en el documento D4 a composiciones líquidas que comprendan plasminógeno (0,05mg/ml) y cloruro de sodio de acuerdo con lo divulgado en el documento D5, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia”.

Asimismo, el Examinador señala que las reivindicaciones dependientes 2-49 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

2.2 Argumentos a favor de la patentabilidad de la invención

La Decisión 486 en su artículo 18 establece la siguiente definición para el requisito de nivel inventivo:

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

La solicitante respetuosamente discrepa sobre la posición del Examinador por los siguientes motivos:

2.2.1. El documento D4 divulga liposomas que contienen glu-plasminógeno (Plg) acoplado a la parte externa de la bicapa del liposoma y al activador tisular del plasminógeno (t-PA) atrapado dentro de dichos

liposomas. El Plg (que tiene afinidad por los trombos que contienen fibrina) es usado para direccionar el t-PA comprendido dentro de los liposomas hacia el sitio de un trombo. Por lo tanto, el documento D4 está orientado a proveer medios para direccionar el transporte de t-PA al sitio de un trombo y, a diferencia de la presente solicitud, no se enfoca en divulgar una composición de Plg con pocos agregados de plasminógeno. De este modo, una persona normalmente versada en la materia que buscara obtener una composición estable de Plg con agregados de plasminógeno reducido, no consideraría relevante a D4.

2.2.2. Asimismo, los liposomas de D4 son resuspendidos en diferentes composiciones, más particularmente en solución tampón HEPES a 10 mM, pH 7.5 y 300 mOsm/kg, con (a) 0.21 M de arginina, 0.05% (w/v) de Polisorbato 80, (b) 7.5% (w/v) de lactosa, 0.05% (w/v) de Polisorbato 80, o (c) 7.5% de lactosa. Por lo tanto, aun considerando que el argumento de D4 es potencialmente relevante para la invención reclamada, se debe considerar que:

2.2.2.1. La concentración de arginina (210 mM) está por fuera del rango definido en las reivindicaciones de la solicitud, es decir, entre 20 y 200 mM.

2.2.2.2. En D4 no se divulga incluir modificadores de tonicidad que contiene sodio en concentraciones entre 30 y 250 mM.

2.2.3. Adicionalmente, los resultados que se evidencian en las Tablas 1 y 3 muestran que la composición que comprende 0.21 M de arginina (solución tampón (a)) resulta en un atrapamiento significativamente bajo de t-PA en los liposomas y una baja retención de t-PA posterior al secado en frío, relacionado con las soluciones (b) y (c). Es decir, D4 no recomienda el uso de arginina en dicha composición.

2.2.4. Por otro lado, D5 describe composiciones que comprenden activador tisular de plasminógeno (t-PA), la cual es la enzima responsable de convertir plasminógeno en plasmina. De este modo, contrario a lo que se asume, D5 no se relaciona con composiciones que comprenden plasminógeno, sino con composiciones que contienen t-PA, una proteína que es completamente diferente (estructural y funcionalmente) al plasminógeno. Por este motivo, las enseñanzas de D5 son irrelevantes a la composición farmacéutica de plasminógeno que se reivindica en la presente solicitud. De hecho, aun si se asume que el documento D5 es relevante, dicho documento no promueve el uso aminoácidos o sus sales, debido a que se prefiere y se sugiere usar azúcares no reductores (como la sacarosa) como agentes estabilizantes dado que los aminoácidos se descomponen e inactivan en la solución, lo cual dificulta su uso clínico (Párr. [0005] en D5). Por esta razón, una persona normalmente versada en la materia estaría motivada a usar azúcares no reductores en vez de aminoácidos, siguiendo las enseñanzas del documento D5.

2.2.5. En conclusión, los documentos D4 y D5 se enfocan principalmente a describir formulaciones de t-PA, no de plasminógeno. En vista de esto, se puede afirmar que la presente invención no es un resultado

evidente ni obvio de los documentos expuestos y, por lo tanto, sí cumple con el requisito de nivel inventivo.

3. Solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención a este nuevo invento, dado que cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

Atentamente,



ANDREA TOBOS MATEUS
C.C. 52.223.325 de Bogotá
T.P. 148648

0608810co_memorialsegundoexamenfondo_110619

REIVINDICACIONES

1. Una composición líquida farmacéutica ~~para administrarse en un sujeto; la composición farmacéutica tiene una osmolalidad entre 180 mOsm y alrededor de 350 mOsm y que~~ comprende:

- plasminógeno o una variante biológicamente activa de este, en una concentración de alrededor de 0,01 mg/ml a 80 mg/ml;

- un modificador de tonicidad, que contiene sodio en una concentración de 30 mM a 250 mM para alcanzar una osmolalidad entre 180 mOsm y 350 mOsm; y

- un agente estabilizante, que es arginina o glicina, en una concentración de 20 mM a 200 mM; y

~~donde la composición~~ un amortiguador que tiene un pH de 3,0 a 10,0.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde el amortiguador tiene un pH ~~es~~ de 5,0 a 8,0; o de 6,0 a 8,0; o de 6,5 a 7,5.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde el amortiguador tiene un pH de 6.0 a 8.0.

4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el amortiguador es un citrato, acetato o un fosfato.

5. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el amortiguador es un citrato.

6. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el amortiguador tiene una concentración de 2 a 30 mM.

73. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 62, donde la concentración del plasminógeno o la variante biológicamente activa de este es de 5 mg/ml a 60 mg/ml.

84. La composición farmacéutica de la reivindicación 73, donde la concentración del plasminógeno o la variante biológicamente activa de este es 40, 30, 20, 10 o 5 mg/ml.

95. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 62, donde la concentración del plasminógeno o la variante biológicamente activa de este es de 2 mg/ml a 20 mg/ml.

~~6. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el plasminógeno o la variante biológicamente activa de este representa entre el 80% y 100% del contenido total de proteína de la composición o más que 90% del contenido total de proteína de la composición.~~

~~7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, donde el plasminógeno o la variante biológicamente activa de este~~

~~representa más que 95 o 98 % del contenido total de proteína de la composición.~~

5 ~~108.~~ La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a ~~97~~, donde el agente estabilizante es arginina.

~~119.~~ La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a ~~97~~, donde el agente estabilizante es glicina.

10 ~~1210.~~ La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a ~~119~~, donde el agente estabilizante se encuentra en una concentración de 10mM a 100 mM.

~~1311.~~ La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a ~~1110~~, donde el agente estabilizante se encuentra en una concentración de 25 mM a 75 mM.

15 ~~1412.~~ La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a ~~1311~~, donde el modificador de tonicidad es cloruro de sodio.

20 ~~13. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde el modificador de tonicidad se encuentra presente en una concentración de 30 mM de 250 mM.~~

~~1514.~~ La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a ~~1412~~, donde el modificador de tonicidad se encuentra presente en una concentración de 30 mM de 100 mM.

~~15. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde el modificador de tonicidad se encuentra presente en una concentración de entre 25 mM a 50 mM, o a 35 mM.~~

5 16. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende además un azúcar no reductor, que es sacarosa.

~~17. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde la composición se encuentra~~
10 ~~considerablemente libre de aprotinina.~~

17~~18~~. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16~~17~~, donde dicho plasminógeno o una variante biológicamente activa de este es plasminógeno humano.

18~~19~~. La composición farmacéutica de cualquiera de las
15 reivindicaciones 1 a 17~~18~~, donde dicho plasminógeno o una variante biológicamente activa de este se constituye de más que ~~aproximadamente~~ 80 % de Glu-plasminógeno.

19~~20~~. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18~~19~~, donde dicho plasminógeno o una
20 variante biológicamente activa de este es Glu-plasminógeno.

~~21. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, donde la composición contiene una cantidad de partículas igual o mayor que 10 µm, que es menor~~

~~que 6000 partículas por recipiente, en donde el recipiente tiene un contenido nominal menor que, o igual a 100 ml.~~

~~22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, donde la cantidad de partículas es menor que 2000 partículas por recipiente.~~

2023. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 1922, que es adecuada para administración intravenosa, subcutánea, tópica, intradérmica, oftálmica y/o intramuscular.

10 2124. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2023, que es una composición líquida adecuada para liofilización, una composición líquida adecuada para congelamiento, o una composición reconstituida.

15 22. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, que comprenden:

- de 2 mg/ml a 20 mg/ml de Glu-plasminógeno;

- de 30 mM a 100 mM de cloruro de sodio;

- de 10 mM a 100 mM de glicina;

- de 50 mM a 150 mM de sacarosa; y

20 - de 2 mM a 30 mM de un amortiguador de citrato que tiene un pH de 6.0 a 8.0.

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 22, que comprende:

- de 5 mg/ml a 20 mg/ml de Glu-plasminógeno;

- de 35 mM a 75 mM de cloruro de sodio;

- de 25 mM a 75 mM de glicina;

- de 54 mM a 108 mM de sacarosa; y

5 - 10 mM de un amortiguador de citrato que tiene un pH de
6.0 a 7.0.

25. ~~Una composición farmacéutica que comprende plasminógeno o una variante biológicamente activa de este, que contiene una cantidad de partículas igual o mayor que 10 μ m, que es menor que 6000 partículas por recipiente, en donde el recipiente tiene un contenido nominal menor que, o igual a 100 ml, que comprende un agente estabilizante que es arginina o glicina en una concentración de 20 mM a 200mM.~~

10

26. ~~La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde la cantidad de partículas es menor que 2000 partículas por recipiente.~~

15

27. ~~La composición farmacéutica de la reivindicación 25 o 26, donde el agente estabilizante es arginina.~~

28. ~~La composición farmacéutica de la reivindicación 25 o 26, donde el agente estabilizante es glicina.~~

20

29. ~~La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, donde el agente estabilizante se encuentra en una concentración de 10 mM a 100 mM.~~

~~30. La composición farmacéutica de la reivindicación 29, donde el agente estabilizante se encuentra en una concentración de 25 mM a 75 mM.~~

~~31. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 30, que comprende además un azúcar no reductor, que es sacarosa.~~

~~32. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 31, donde la concentración del plasminógeno o la variante biológicamente activa de este es de 1 mg/ml a 60 mg/ml.~~

~~33. La composición farmacéutica de la reivindicación 32, donde la concentración del plasminógeno o una variante biológicamente activa de este es de 5 mg/ml a 60 mg/ml.~~

~~34. La composición farmacéutica de la reivindicación 32, donde la concentración del plasminógeno o una variante biológicamente activa de este es de 2 mg/ml a 20 mg/ml.~~

~~35. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 34, donde el plasminógeno o la variante biológicamente activa de este representa más que 95% del contenido total de proteínas de la composición, o más que 98 % del contenido total de proteínas de la composición.~~

~~36. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 35, que comprende además un modificador~~

~~de tonicidad, que contiene sodio.~~

~~37. La composición farmacéutica de la reivindicación 36, donde el modificador de tonicidad es cloruro de sodio.~~

~~38. La composición farmacéutica de la reivindicación 36 o 37, donde el modificador de tonicidad se encuentra presente en una concentración de 30 mM a 250 mM.~~

~~39. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 37, donde el modificador de tonicidad se encuentra presente en una concentración de 30 mM a 100 mM.~~

~~40. La composición farmacéutica de la reivindicación 38 o 39, donde el modificador de tonicidad se encuentra presente en una concentración de entre 25 mM a 50 mM, o a 35 mM.~~

~~41. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 40, donde la composición farmacéutica tiene una osmolalidad entre 180 mOsm y 350 mOsm.~~

~~42. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 41, donde la composición farmacéutica tiene un pH de 5,0 a 8,0.~~

~~43. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 42, donde la composición se encuentra considerablemente libre de aprotinina.~~

~~44. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 43, donde dicho plasminógeno o una~~

~~variante biológicamente activa de este es plasminógeno humano.~~

~~45. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 44, donde dicho plasminógeno o una variante biológicamente activa de este consiste en más que 80% de Glu-plasminógeno.~~

~~46. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 45, donde dicho plasminógeno o una variante biológicamente activa de este es Glu-plasminógeno.~~

~~47. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 46, que es adecuada para administración intravenosa, subcutánea, tópica, intradérmica, oftálmica y/o intramuscular.~~

~~48. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 46, que es una composición líquida, una composición líquida adecuada para liofilización, una composición líquida adecuada para congelamiento, una composición liofilizada, una composición congelada o una composición reconstituida.~~

~~49. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 47, que es un líquido, un gel, una crema o un ungüento.~~