



DOCTORA:
SANDRA ISABEL CALDERÓN RODRIGUEZ
DIRECTORA NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF. EXPEDIENTE No.: NC2022/0001102.
SOLICITUD PATENTE: COMPOSICIÓN OFTÁLMICA DE
BEVACIZUMAB.
SOLICITANTE: GENNOVA BIOPHARMACEUTICALS
LIMITED.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIAL **OFICIO NO. 10114** NOTIFICADO EL 01 DE JULIO DE 2025.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá D.C., identificada con cedula No 40.017.374, en mi condición de apoderada de **GENNOVA BIOPHARMACEUTICALS LIMITED.**, por el presente escrito y estando dentro del término legal para hacerlo, doy respuesta al oficio arriba referenciado, de acuerdo con lo siguiente:

En respuesta al oficio No. 10114, a continuación, encuentran:

- i. Respuesta a los puntos del requerimiento
 - Respuesta punto por punto a los requerimientos del examinador.
- ii. Adjunto a este memorial se presentan los siguientes documentos
 - Nuevo capítulo reivindicatorio.
 - Comprobante de pago por las modificaciones al capítulo reivindicatorio.





1. De la solicitud de patente.

Frente a las reivindicaciones.

- Manifiesta el examinador que las reivindicaciones 1 y 5 no son claras porque incluyen las siguientes expresiones no definen características técnicas esenciales del producto, sino que incluyen objetivos deseables cuya obtención dependería de múltiples alternativas técnicas, presentes o futuras, no descritas en la solicitud:

"(...) en donde los límites del ensayo de endotoxina bacteriana (BET) están en el intervalo de 0.001 a 0.4 EU/mg y preferentemente en el intervalo de 0.001 a 0.2 EU/mg y con mayor preferencia en el intervalo de 0.001 a 0.16 EU/mg";

"(...) la composición tiene un agregado de 0.1 a 5 %, con mayor preferencia de 0.1 a 4 % y con la máxima preferencia de 0.1 a 3.5 % durante un período de 2 a 3 años, preferentemente de 2 a 2.5 años, con la máxima preferencia de 2 años"

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con la objeción planteada y aunque ha modificado la redacción dichos parámetros no corresponden a resultados a alcanzar sino a características técnicas que definen la formulación.

- Menciona el examinador que las reivindicaciones 1, 3 y 7 a 10 no son claras porque, incluyen los siguientes términos: "alrededor", "nivel apropiado", los cuales en criterio del examinador no son limitativas, ya que hacen opcionales las características que las siguen y no limitan el alcance de la reivindicación. El examinador sugiere trasladar dichas características opcionales o preferentes a una o más reivindicaciones dependientes

El solicitante siguiendo las recomendaciones del examinador ha incluido dichas características opcionales en las reivindicaciones adicionales.





- Manifiesta el examinador que la reivindicación 2 no es clara porque incluye la expresión *"cultivar las células de bevacizumab"*, la cual es técnicamente incorrecta

El solicitante ha corregido la redacción de la reivindicación 2, entiende el solicitante que la objeción ha sido subsanada.

- Manifiesta el examinador que en el producto de la reivindicación 5 está definido por su proceso de fabricación; sin embargo.

El solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 5. Entiende el solicitante que la objeción ha sido subsanada.

- Manifiesta el examinador que la reivindicación 10 indica el modo de aplicación de la composición fungicida reivindicada toda vez que menciona *"en el que la composición fungicida se aplica mediante pulverización aérea"*, la cual no es una característica técnica que defina a la composición.

El solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 10. Entiende el solicitante que la objeción ha sido subsanada.

- Manifiesta el examinador que la reivindicación 11 no es clara porque indica el uso que puede darse al producto reivindicado al mencionar:

"(...) administrada como dosis predeterminada en forma de un vial, un cartucho o una pluma o una jeringa precargada, preferentemente una jeringa precargada, preferentemente una jeringa precargada de un solo uso (...) con una dosis de 50 microL"

El solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 11. Entiende el solicitante que la objeción ha sido subsanada.





- Manifiesta el examinador que la reivindicación 12 no es clara porque depende de una reivindicación que protege una composición (reivindicación 11), pero en ella se hace referencia a una jeringa y su administración (inyección por vía intravítrea), lo cual no resulta coherente con el tipo de objeto protegido en la reivindicación de la cual depende.

El solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 12. Entiende el solicitante que la objeción ha sido subsanada.

- Manifiesta el examinador que la reivindicación 13 no es clara porque no define el kit por sus características técnicas esenciales. En cambio, se limita a enumerar componentes como *"(...) una jeringa precargada, una aguja con calibre en el intervalo de calibre 29 a 34, instrucciones para su uso en un empaque tipo burbuja"*, lo cual no establece una relación funcional entre los componentes ni especifica proporciones, configuraciones o interacciones que permitan identificar el kit como una unidad técnica funcional.

El solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 13. Entiende el solicitante que la objeción ha sido subsanada.

Frente a la descripción.

Manifiesta el examinador revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Particularmente, porque no se revela un kit, sino que se limita a mencionar los compuestos de la solicitud y un contenedor con instrucciones de uso, evidenciándose que no existe una unidad funcional a la que se pueda asociar un efecto técnico, cuando se menciona *"(...) un kit que comprende la composición oftálmica de la presente invención en un formato administrable, como una jeringa precargada, un vial o un cartucho, preferentemente una jeringa precargada"*





El solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 13 la cual hacía referencia al kit. Entiende el solicitante que al eliminar dicho kit reivindicado del capítulo reivindicatorio modificado y por tanto entiende que el capítulo descriptivo divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla. Entiende el solicitante que la objeción ha sido subsanada.

2. Frente a la determinación del estado de la técnica.

Como resultado del examen de patentabilidad el examinador encontró los siguientes documentos que se referencia a continuación:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2018116198	"Improved methods for enhancing antibody productivity in mammalian cell culture and minimizing aggregation during downstream, formulation processes and stable antibody formulations obtained thereof"	28 de junio de 2018
D2	WO2014005728	"Syringe"	09 de enero de 2014
D3	WO2012051147	"Processes for purification of proteins"	19 de abril de 2012.

3. Examen de patentabilidad

Nivel inventivo.

Inicia el examinador el análisis de nivel inventivo comparando las características técnicas de la reivindicación 1 con la materia revelada en D1 y D2, luego de esta comparación el examinador manifiesta que D1 es considerado con el estado de la técnica más cercano a





la invención reivindicada en la reivindicación 1, cita el examinador la pág. 6, línea 26 y la pág. 36, Tabla 27 de D1.

Manifiesta el examinador que la diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1, consiste en que la presente invención especifica rangos numéricos concretos para el tamaño y número de partículas en la formulación oftálmica de Bevacizumab: 1 a 50 partículas $\geq 10 \mu\text{m/mL}$; 0 a 5 partículas $\geq 25 \mu\text{m/mL}$; y 0 a 2 partículas $\geq 50 \mu\text{m/mL}$.

Manifiesta el examinador que *"No hay evidencia de que el incluir específicamente los límites definidos en la reivindicación 1 proporcione una composición con un efecto técnico adicional o diferente al que ya proporciona el objeto de D1, puesto que el documento D1 ya muestra una formulación estable con reducción de agregados y partículas subvisibles, estabilidad de 9 meses y pureza $>98\%$ (págs. 35-36, Tablas 24-26); la endotoxina no supera los 0,1 UE/mg (Reivindicación 53); la formulación de proteína de unión a antígeno comprende no más de un 3% de agregación (Reivindicación 52), efectos que también busca la invención."* (tomado del oficio N° 10114).

Plantea entonces el examinador que el problema técnico objetivo se puede plantear como *¿Cómo modificar la composición farmacéutica líquida conocida en D1 con el fin de establecer límites precisos del número de partículas por tamaño ($\geq 10 \mu\text{m}$, $\geq 25 \mu\text{m}$ y $\geq 50 \mu\text{m}$) para proporcionar una composición alternativa igualmente estable?*

Manifiesta el examinador que el incluir controles específicos sobre el número de partículas visibles y subvisibles por mL (por ejemplo, no más de 50 partículas $\geq 10 \mu\text{m}$, 5 $\geq 25 \mu\text{m}$ y 2 $\geq 50 \mu\text{m}$) para prevenir riesgos clínicos o regulatorios asociados a la vía oftálmica, ya está divulgado en D2. Cita el examinador la pág. 7, líneas 28-32 y la pág. 8, líneas 1-5 de D2.

Manifiesta el examinador que *"es de conocimiento general que la estabilidad de las formulaciones oftálmicas de bevacizumab puede mantenerse sin cambios significativos*





en la presencia de partículas subvisibles durante al menos 6 meses, incluso cuando se almacena en jeringas de policarbonato o polipropileno. Se han demostrado que, bajo condiciones controladas de almacenamiento, no se presentan variaciones significativas en la agregación, el tamaño de partículas ni en la capacidad de unión a VEGF del bevacizumab comparado con el producto original del vial, lo cual sugiere que la inclusión de límites específicos en el tamaño o número de partículas no confiere un beneficio técnico adicional inesperado, sino que responde a criterios regulatorios o prácticos conocidos por el experto en la materia" (tomado del oficio N° 10114).

En criterio del examinador, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las condiciones de tamaño y cantidad de partículas visibles divulgadas en D2 dentro de la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia

El examinador cita los siguientes apartados de D1 y D2

- Pág. 16 líneas 3 -12 de D1.
- Pág. 16 líneas 13 -23 de D1.
- Pág. 17 líneas 1 -13 de D1.
- Reivindicación 70 de D1.
- Reivindicación 1 de D2.
- Reivindicación 31 de D2.
- Reivindicación 32 de D2.

Manifiesta el examinador que las reivindicaciones 5 - 13 no cumplen con el criterio de nivel inventivo.

Continúa el examinador el análisis de nivel inventivo comparando las características técnicas de la reivindicación 2 con la materia revelada en D1 y D3, luego de esta comparación el examinador manifiesta que D1 es considerado con el estado de la técnica





más cercano a la invención reivindicada en la reivindicación 2, cita el examinador las reivindicaciones 1, 24, 25, 26, 32, 34, 35, 37 y la página 24 de D1.

Manifiesta el examinador que la diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 2 y el proceso divulgado en D1, consiste en que la presente invención define explícitamente que la clarificación adicional se realiza mediante filtración profunda basada en adsorción (etapa ii), y que la concentración de la muestra se realiza mediante filtración de flujo tangencial de un solo paso (etapa iii). En D1, aunque se describe el uso de filtración profunda y filtración tangencial, no se explicita de forma directa ni secuencial este enfoque combinado y ordenado como se formula en la invención.

Manifiesta el examinador que *"No hay evidencia de que el ordenar explícitamente los pasos de clarificación por filtración profunda basada en adsorción y concentración por filtración tangencial en un solo paso proporcione un efecto técnico adicional o diferente al que ya proporciona el proceso de D1, el cual ya logra un producto altamente purificado y estable. D1 muestra que la inactivación viral, la clarificación, la cromatografía catiónica y aniónica, y la filtración de reducción viral permiten remover eficazmente impurezas como proteínas de células huésped (HCP), ADN, endotoxinas y virus (Rev. 26, 28, 31, 35). Además, el proceso alcanza una pureza mayor al 98%, niveles de agregación menores al 3% (Rev. 52) y endotoxina menor a 0.1 EU/mg (Rev. 53), lo cual permite garantizar la seguridad y eficacia del producto final, que son los mismos efectos que busca la invención".* (tomado del oficio N° 10114).

Plantea entonces el examinador que el problema técnico objetivo se puede plantear como *¿Cómo modificar el proceso conocido en D1 para proporcionar un proceso de purificación de Bevacizumab alternativo?*

Manifiesta el examinador que el incluir en ese orden combinado las etapas (ii) y (iii) dentro del proceso de purificación, ya está divulgado en D3. Cita el examinador la pág. 4, pár. [000017], la pág. 5, pár. [000020]-[000021] y la pág. 5, pár. [000026] de D3.





Manifiesta el examinador que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar el proceso de D1 incorporando los pasos específicos de clarificación por adsorción y filtración tangencial en un solo paso tal como se sugiere en D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

El examinador cita el siguiente apartado de D1.

- Reivindicación 25 de D1.
- Reivindicación 26 de D1.
- Reivindicación 28 de D1.

Manifiesta el examinador que las reivindicaciones 3 y 4 no cumplen con el criterio de nivel inventivo.

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con las objeciones del examinador, el solicitante quisiera iniciar explicando la presente invención para posteriormente indicar las diferencias entre la presente invención y los documentos citados D1, D2 y D3.

Sobre la presente invención.

La presente invención se centra en la composición oftálmica de bevacizumab. Como su nombre indica, bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que se prescribe generalmente para el tratamiento del cáncer. Sin embargo, también se utiliza en el ojo. Actualmente, no existe una composición oftálmica aprobada, por lo que no se encuentra disponible en el mercado. Por lo tanto, el oftalmólogo utiliza la composición disponible para el cáncer, que no es adecuada para la administración oftálmica, para tratar enfermedades oculares. Esta práctica genera numerosos problemas debido a la falta de control de la calidad de la composición administrada y a la cantidad de bevacizumab que se administra al paciente. Sin embargo, formular una composición para la administración oftálmica de bevacizumab es muy difícil y no puede ser objeto de experimentación rutinaria. Hay varios parámetros que deben controlarse durante toda la vida útil del





producto, incluida la estabilidad, el tamaño de partícula y otros parámetros terapéuticos, como la eficacia y la ausencia de efectos de toxicidad local y sistémica, como irritabilidad, edema, hemorragia, respuestas inflamatorias, etc. La presente invención divulga **por primera** vez una composición destinada a la administración en el ojo que conserva los parámetros fisicoquímicos y terapéuticos deseados durante toda la vida útil y que, como se espera y de manera más efectiva, es estable durante un período de 2 años.

Respecto a las diferencias entre el estado del arte y la presente invención.

Para el solicitante es claro que que la presente invención no puede obtenerse mediante la lectura individual o combinada de los documentos D1, D2 y D3 y, por lo tanto, la presente invención es inventiva. A continuación, se presentan las diferencias entre los documentos citados y la presente invención.

Tabla: 1 Diferencia entre los documentos citados D1, D2 y D3 y la presente invención.

El documento D1 divulga una propuesta para la inclusión de bevacizumab como inhibidor de la angiogénesis en el tratamiento de enfermedades oculares proliferativas (neovasculares) (página 2, párrafo 1). Se divulgan jeringas preenvasadas de bevacizumab para uso intravítreo con una dosis de 1,25 mg en 0,05 ml (9 - Detalles del tratamiento).	D1 simplemente enumera el problema en el estado de la técnica y sugiere una posible solución. <u>Una mera solución teórica y probable para cualquier problema no puede considerarse una pérdida de mérito inventivo</u>, ya que en D1 no se proporciona ningún trabajo, experimentación ni los parámetros necesarios para llegar a dicha solución.
“El Comité de Expertos de la OMS consideró que el uso seguro de bevacizumab (en su formulación actual) podría requerir que se limite su uso a un solo paciente por vial, o que cualquier enfoque alternativo debería cumplir con	- La presente invención aborda todas estas cuestiones y proporcionó la primera solución para el problema, ampliamente identificado mediante el desarrollo de un bevacizumab de grado oftálmico estable al almacenamiento en un solo uso PFS, lo





prácticas de inyección seguras y estériles, así como con condiciones de almacenamiento adecuadas, para garantizar la ausencia de posibilidad de contaminación. La solicitud indicó que la esterilidad podría verse comprometida durante el proceso de preparación de bevacizumab para administración intravítrea a partir de su vial de un solo uso sin conservantes, cuando se preparan múltiples dosis intravítreas a partir del mismo vial de un solo uso”.	que previene el uso múltiple y las infecciones derivadas de dicho uso. - La composición de la presente invención no solo cumple con los estándares de calidad intravenosa, sino que también cumple con los estándares oftálmicos más estrictos en cuanto a partículas subvisibles. La composición de la presente invención cumple con los estándares farmacopeicos requeridos y los supera, y es una solución homogénea. Dicha composición se obtuvo mediante una amplia experimentación y, por lo tanto, es inventiva. - De lo anterior se desprende que el documento D1 en ningún caso recomienda el uso de composiciones oftálmicas de bevacizumab que estaban disponibles en el estado de la técnica, especialmente aquellas que fueron preparadas porque no fue posible mantener los parámetros deseados.
El documento D2 WO 2018/116198 A1. Únicamente se analizaron parámetros como la agregación, la degradación, el tamaño hidrodinámico, la distribución del tamaño de partícula y la unión del VEGF de bevacizumab durante un período de 6 meses (véase el resumen del documento D2). No se realizó ningún análisis del	Por lo tanto, el documento D2 no indica cómo lograr la estabilidad de almacenamiento deseada ni proporciona datos sobre otras características, como la BET y la materia particulada, durante la vida útil. Con base en las enseñanzas del documento D2, no cabría esperar una estabilidad de almacenamiento más





contenido de endotoxinas ni de partículas subvisibles, que son de especial importancia para la inyección intravítrea, como se mencionó anteriormente.	prolongada de la composición mencionada que cumpla con todos los criterios requeridos durante el almacenamiento, según lo establecido en la presente solicitud, ya que las características requeridas para cumplir con los estándares oftálmicos ni siquiera se describen en el documento D2.
El documento D3 describe un proceso general de purificación de proteínas aplicable a diversas proteínas que implica cromatografía de captura (por ejemplo, proteína A), inactivación de virus, filtración profunda, procesamiento de membrana de intercambio iónico y varios tipos de cromatografía (modo mixto, IEX, HIC).	La presente invención describe una composición oftálmica específica de bevacizumab con límites de endotoxinas bacterianas, especificación de material particulado y estabilidad de agregación a lo largo de los años. El proceso de fabricación utiliza fermentación continua, filtración profunda por adsorción, filtración de flujo tangencial de un solo paso (SPTFF), cromatografía de proteína A + CEX + AEX, filtración de virus, diafiltración y formulación del producto final.
En D3 no existe ninguna formulación específica mencionada en la técnica anterior para su uso.	La presente invención menciona jeringas oftálmicas, estables y precargadas para inyección intravítrea.
La técnica anterior menciona la filtración en profundidad después de la inactivación del virus.	La presente invención menciona la filtración en profundidad basada en adsorción antes de la captura de proteína A, TFF de un solo paso antes de la captura de proteína A para mejorar el proceso y reducir la dilución.





La técnica anterior menciona el uso de diafiltración como opcional.	La presente invención menciona un tampón definido (TFF-II) para diafiltración. Este paso mejora la consistencia de la calidad del producto.
--	--

Así, se solicita al examinador que, en base a estos argumentos, reconsidere las objeciones relativas a la patentabilidad de la invención.

Por todo lo dicho, solicitamos que la Superintendencia de Industria y Comercio admita las modificaciones que se han facilitado, las cuales no amplían materia y subsanan las objeciones realizadas por el examinador. Asimismo, solicitamos que continúe el trámite con normalidad y se proceda con la concesión del Derecho sobre la Patente de la referencia.

Para efectos de notificaciones, recibiré estas vía internet al correo electrónico ccaro@ponsip.com, en la secretaría de esa Dirección y/o en la de la Delegatura de Propiedad Intelectual o en mi oficina de abogados de la Calle 94 A No 11A-32 Oficina 306 de la ciudad de Bogotá.

Agradezco su atención.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ

CC No 40.017.374 de Tunja

T.P. No 36.448 del C.S de la J.

Adjunto lo anunciado.



REIVINDICACIONES:

1. Una composición oftálmica donde dicha composición comprende Bevacizumab en el rango de entre 24 mg/mL a 26 mg/mL, un tampón que se encuentra en el rango de entre 40mM a 60 mM, un sacárido estabilizador que se encuentra en el rango entre 40 mg/mL a 70 mg/mL y un tensioactivo no iónico que se encuentra en el rango entre 0.2mg/mL a 0.6 mg/mL,
 - a. en donde los límites del ensayo de endotoxina bacteriana (BET) están en el intervalo de 0.001 a 0.16 EU/mg;
 - b. en donde las partículas son;
 - i. 1 a 50 partículas ≥ 10 μm de diámetro por mL,
 - ii. 0 a 5 partículas ≥ 25 μm de diámetro por mL, y,
 - iii. 0 a 2 partículas ≥ 50 μm de diámetro por mL; y;
 - c. en donde la composición tiene un agregado de 0.1 a 3.5%, por un periodo de 2 años.
2. Un proceso para preparar la composición oftálmica como se reivindicó en la reivindicación 1 que comprende las etapas de:
 - i. cultivar las células que expresan bevacizumab por el método de fermentación continua en células CHO;
 - ii. someter la cosecha libre de células obtenida del cultivo de células CHO a una filtración profunda basada en adsorción para una clarificación adicional;
 - iii. concentrar la muestra de la etapa (ii) mediante el uso de filtración de flujo tangencial de un solo paso para obtener la cosecha concentrada;
 - iv. someter la cosecha concentrada de la etapa (iii) a cromatografía de proteína A para capturar el bevacizumab y obtener un eluato que contiene bevacizumab parcialmente purificado;
 - v. someter el eluato de la etapa (iv) a inactivación de virus a pH bajo para obtener la muestra con inactivación viral;
 - vi. someter la muestra con inactivación viral de la etapa (v) a una cromatografía de intercambio catiónico adicional para una purificación adicional para obtener un eluato que contiene principalmente bevacizumab altamente purificado;

- vii. someter el eluato de la etapa (vi) a cromatografía de intercambio aniónico para eliminar las trazas de impurezas, por ejemplo, proteínas de células huésped (HCP), ADN de células huésped (HCD), endotoxinas;
 - viii. someter el eluato de la etapa (vii) a filtración de reducción de virus para eliminar los virus presentes;
 - ix. concentrar y diafiltrar la muestra de la etapa (viii) para obtener el bevacizumab; y;
 - x. formular la muestra obtenida de la etapa (ix) para lograr la composición de bevacizumab de la presente invención tal y como se reivindica en la reivindicación 1,
 - a. en donde los límites del ensayo de endotoxina bacteriana (BET) están en el intervalo de 0.001 a 0.16 EU/mg;
 - b. en donde las partículas son;
 - i. 1 a 50 partículas $\geq 10 \mu\text{m}$ de diámetro por mL,
 - ii. 0 a 5 partículas $\geq 25 \mu\text{m}$ de diámetro por mL, y,
 - iii. 0 a 2 partículas $\geq 50 \mu\text{m}$ de diámetro por mL; y;
 - c. en donde la composición tiene un agregado de 0.1 a 3.5%, por un periodo de 2 años.
3. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 2, en donde la baja inactivación de virus se lleva a cabo a un pH en el intervalo de pH 3.0 a 5.0 preferentemente en el intervalo de 3.0 a 4.0, con la máxima preferencia en el intervalo de pH 3.5 a 4.0.
4. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 2, en donde la fase estacionaria de la cromatografía de intercambio catiónico se selecciona del grupo que comprende SO_3^- sulfoisobutilo, SO_3^- sulfoetilo, sulfopropilo, carboximetilo, preferentemente sulfonato y la fase estacionaria de la cromatografía de intercambio aniónico se selecciona del grupo que comprende dietilaminoetilo, amina cuaternaria, policuaternio, N-bencil-N-metil etanol amina, preferentemente amina cuaternaria y la diafiltración se lleva a cabo en presencia de tampón de diafiltración TFF-II.
5. La composición oftálmica como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la concentración de bevacizumab en la composición está en el intervalo de 24 mg/mL a

26 mg/mL, preferentemente en el intervalo de 25 mg/mL a 26 mg/mL, con mayor preferencia 25 mg/mL.

6. La composición oftálmica como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde el tampón se selecciona del grupo que comprende fosfato, citrato, acetato, histidina, succinato, gluconato, glicina, con mayor preferencia tampón fosfato y la concentración es de 40 mM a 60 mM, con mayor preferencia en el intervalo de 50 mM a 60 mM y el pH está en el intervalo de 6.0 a 7.0, con mayor preferencia de 6.1 a 6.3.
7. La composición oftálmica como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde el estabilizador es un sacárido seleccionado de monosacárido, disacárido, trisacárido, polisacárido, alcohol de azúcar, azúcar reductor, azúcar no reductor, preferentemente el sacárido es glucosa, sacarosa, trehalosa, lactosa, fructosa, maltosa, dextrano, glicerina, dextrano, eritritol, glicerol, arabitol, silitol, sorbitol, manitol, melibiosa, melecitosa, rafinosa, manotriosa, estaquiosa, maltosa, lactulosa, maltulosa, glucitol, maltitol, lactitol, iso-maltulosa, con mayor preferencia trehalosa, y está en el intervalo de 40 mg/mL a 70 mg/mL, preferentemente el intervalo puede ser de 45 mg/mL a 65 mg/mL, con mayor preferencia en el intervalo de 50 mg/mL a 60 mg/mL.
8. La composición oftálmica como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde el tensioactivo se selecciona del grupo que comprende un tensioactivo no iónico, preferentemente polisorbato 20 o polisorbato 80, con mayor preferencia polisorbato 20 y está en el intervalo de 0.2 mg/mL a 0.6 mg/mL, preferentemente en el intervalo de 0.3 mg/mL a 0.5 mg/mL, con mayor preferencia en el intervalo de 0.35 mg/mL a 0.45 mg/mL.
9. La composición oftálmica tal y como se reivindica en la reivindicación 1, que se encuentra en forma de una jeringa pre llenada de uso único.



Superintendencia de
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2025/0013112
Recibo: 25-188097
Fecha: 25/09/2025

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ
CC: 40.017.374
Pago PSE No: 1166222
CUS: 1802087967

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2022/0001102

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 225,000	\$ 225,000
TOTAL					\$ 225,000