



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. 17890** NOTIFICADO EL 14 DE OCTUBRE 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. 17890, 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.
 - Comprobante de pago por las reivindicaciones adicionales para cubrir el nuevo capítulo reivindicatorio modificado.





1. De la solicitud de patente.

Frente a las reivindicaciones.

- Manifiesta el examinador que las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque incluyen las siguientes expresiones que 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 la composición tiene un agregado de 0.1 a 3.5%, por un periodo de 2";

El solicitante siguiendo las recomendaciones del examinador ha incluido un parámetro técnico para definir el porcentaje de agregado. Entiende el solicitante que la objeción ha sido subsanada.

- Menciona el examinador que las reivindicaciones 3 a 8 no son claras porque, incluyen los siguientes términos: *"preferentemente"*, *"con mayor preferencia"*, *"con la máxima preferencia"*, 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.

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.
D3	WO2012051147	"Processes for purification of proteins"	19 de abril de 2012.
D4	CN106511997	"Stable protein preparation"	22 de marzo de 2017.

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 D4, 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. 28, Tabla 11 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 una concentración del sacárido estabilizador en un rango de 40 mg/mL a 70 mg/mL, mientras que D1 enseña el uso de estabilizantes como la sacarosa o trehalosa en una concentración de 0.1 % a 2.5 % p/v, lo cual equivale aproximadamente a un rango de 1 mg/mL a 25 mg/mL.





Manifiesta el examinador que *"No hay evidencia de que el incluir específicamente una concentración del sacárido estabilizador en el rango de 40 mg/mL a 70 mg/mL proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que este documento ya muestra formulaciones altamente estables y purificadas con un contenido monomérico >99% y purezas superiores al 99% tras procesos de formulación que incorporan concentraciones inferiores de sacarosa (Tabla 9, pág. 27; Tabla 10, pág. 28; Tabla 13, pág. 30). Además, se observa que dichas formulaciones mantienen una potencia del anticuerpo >90% incluso tras 6-9 meses de almacenamiento a 2-8°C (Tabla 18, pág. 32), lo cual demuestra que las formulaciones con 0.5% p/v de sacarosa (~5 mg/mL) ya ofrecen estabilidad y eficacia clínicas adecuadas sin requerir un aumento en la concentración del sacárido"*. (tomado del oficio N° 17890).

Plantea entonces el examinador que el problema técnico objetivo se puede plantear como *¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de proporcionar una formulación alternativa que mantenga estabilidad y actividad biológica, incorporando una concentración distinta del sacárido estabilizador?*

Manifiesta el examinador que el incluir una concentración del estabilizante sacárido dentro del rango de 40 mg/mL a 70 mg/mL, ya está divulgado en D4. Cita el examinador la Tabla F5, pág. 8 y pág. 9, Tabla 6; pág. 10, Tabla 7 de D4.

Manifiesta el examinador que *"es de conocimiento general que el bevacizumab ya se utilizaba ampliamente en formulaciones para inyección intravítrea a una concentración de 25 mg/mL, tal como se evidencia en estudios clínicos, donde se evaluaron diferentes preparaciones oftálmicas de bevacizumab obtenidas de farmacias de formulación magistral. En dicho estudio también se establece que las preparaciones clínicas utilizadas cumplían con niveles estrictos de endotoxinas, reportando valores inferiores a 0.05 EU por dosis administrada"* (tomado del oficio N° 17890).

En criterio del examinador, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una concentración de trehalosa de 60 mg/mL, como la divulgada en





D4, en 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.

- Pág. 16, lín. 13-23 de D1.

Manifiesta el examinador que las reivindicaciones 5 - 9 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° 17890).

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, D3 y D4.





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 fuera de indicación tradicional para el tratamiento de enfermedades en la retina del ojo. Actualmente, no existe una composición oftálmica aprobada, por lo que una composición de estas características 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.

Nivel inventivo frente a D1: W02018116198.

De acuerdo con el examinador el documento del estado de la técnica más cercano a la presente invención de acuerdo con las reivindicaciones 1-19 corresponde a D1, el cual divulga un método de fabricación de una proteína farmacéutica de unión a antígeno (bevacizumab) mediante el cultivo de células CHO por fermentación continua, filtración por flujo tangencial, cromatografía de proteína A, inactivación viral a bajo pH, cromatografía de intercambio catiónico, cromatografía de intercambio aniónico, concentración y filtración (véanse el resumen, las Fig. 1 y 2, y las reivindicaciones 1, 12,





20, 24, 29, 34, 70 y 86 de D1). Una preparación proteica purificada comprende no más del 3 % de agregación, una cantidad mínima de partículas subvisibles y presenta una potencia mejorada, así como un contenido de endotoxinas no superior a 0,1 EU/mg de proteína (reivindicaciones 52 y 53).

La diferencia entre la presente invención de acuerdo con las reivindicaciones 1-19 y el método conocido del documento D1 consiste en que la composición de bevacizumab se obtiene para uso oftálmico en forma de jeringas desechables.

Lo que se conoce del estado de la técnica (ver el documento D1) corresponde a un método de fabricación de una composición que comprende una proteína farmacéutica de unión a antígeno (por ejemplo, bevacizumab), que es segura, no tóxica y comprende no más del 3 % de agregación, una cantidad mínima de partículas subvisibles y presenta una potencia mejorada, así como un contenido de endotoxinas no superior a 0,1 EU/mg de proteína.

Por lo tanto, resulta evidente para una persona versada en la materia utilizar un método conocido para la obtención de una proteína purificada de unión a antígeno y una composición farmacéutica de la misma para obtener el método y la composición de bevacizumab reivindicados, dado que, aparentemente, dichos pasos para la obtención de la composición se utilizan comúnmente en el campo de la purificación de anticuerpos.

Además, los materiales de la solicitud (D1) no divulgan ningún efecto ventajoso nuevo e inesperado proporcionado por un proceso de preparación según la reivindicación 2, por una composición según las reivindicaciones 1 y 5-8, ni por el uso de la composición según la reivindicación 9.

Tabla: 1 Diferencia entre D3 y la presente invención.

Estado del arte D3 WO2012051147A1	Presente invención NC2022/0001102
El documento D3 describe un proceso general de purificación de proteínas	La presente invención describe una composición oftálmica específica de





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).	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.
El documento del estado de la técnica D3 divulga una plataforma genérica de purificación de proteínas (mAb), que comprende: clarificación del cosechado (centrifugación/filtro de profundidad), captura mediante proteína A, inactivación	La presente invención divulga un proceso adaptado para bevacizumab oftálmico (24-26 mg/mL en jeringas precargadas, PFS), que comprende: cosecha por perfusión continua de células CHO, clarificación mediante filtración de





viral a bajo pH, tren de filtración por filtro de profundidad + membrana de intercambio iónico (IEX), pulido opcional (por ejemplo, CEX/HIC), nanofiltración y ultrafiltración/diafiltración (UF/DF).	profundidad basada en adsorción, concentración mediante TFF de paso único previa a la captura con proteína A, captura con proteína A, inactivación viral a bajo pH, una etapa adicional de CEX, AEX, filtración viral, concentración/diafiltración y formulación oftálmica final (reivindicación 2).
No se divulga ninguna proteína específica (por ejemplo, bevacizumab); tampoco se contempla un uso oftálmico/intravítreo ni el uso de jeringas precargadas de un solo uso (PFS); ni se establecen especificaciones para BET, partículas subvisibles o agregados a largo plazo.	Cumple con los estándares de la farmacopea oftálmica: BET de 0,001 a 0,16 EU/mg; partículas (1-50 $\geq 10 \mu\text{m/mL}$, 0-5 $\geq 25 \mu\text{m/mL}$, 0-2 $\geq 50 \mu\text{m/mL}$); agregados del 0,1 al 3,5 %, estables durante 2 años (reivindicación 1).
Operaciones unitarias rutinarias e intercambiables para la pureza, el rendimiento y la eliminación viral general de mAb; no existe enseñanza alguna sobre su impacto en la calidad oftálmica.	La secuencia, el orden y las condiciones específicas resuelven un problema distinto: obtener bevacizumab estéril, con bajo contenido de endotoxinas y de partículas, para una inyección intravítrea segura, previniendo endoftalmitis e inflamación.

Tabla: 2 Diferencia entre D4 y la presente invención.

Estado del arte D4 CN106511997	Presente invención NC2022/0001102
El documento D4 divulga una composición estable que comprende bevacizumab en una concentración de 25 mg/ml a 150 mg/ml, un azúcar, un tampón, un tensioactivo y	La presente invención divulga una composición oftálmica que comprende bevacizumab en un intervalo de 24 mg/ml a 26 mg/ml , preferiblemente en el intervalo de 25 mg/ml a 26 mg/ml, más



polivinilpirrolidona (PVP) (reivindicaciones 1 y 9). El azúcar es trehalosa, preferiblemente 60 mg/ml (reivindicación 4). El tampón es una solución tampón fosfato; el intervalo de pH es de 6 a 8 (reivindicación 5). El agente tensioactivo es polisorbato. La PVP ha sido utilizada para administración parenteral inicialmente como expansor plasmático y posteriormente puede utilizarse para proporcionar viscosidad en preparaciones inyectables (por ejemplo, antibióticos, hormonas, analgésicos).	preferiblemente 25 mg/ml; el tampón se selecciona del grupo que comprende fosfato, citrato, acetato, histidina, succinato, gluconato y glicina, siendo más preferiblemente un tampón fosfato, y su concentración es de 40 mM a 60 mM, más preferiblemente en el intervalo de 50 mM a 60 mM, y el pH se encuentra en el intervalo de 6,0 a 7,0, más preferiblemente de 6,1 a 6,3. La presente invención utiliza además un estabilizante que puede seleccionarse entre monosacáridos, disacáridos, trisacáridos, polisacáridos, alcoholes de azúcar, azúcares reductores y no reductores; preferiblemente, el sacárido es glucosa, sacarosa, trehalosa, lactosa, fructosa, maltosa, dextrano, glicerina, eritritol, glicerol, arabitól, xilitol, sorbitol, manitol, melibiosa, melezitosa, rafinosa, mannotriosa, estaquiosa, lactulosa, maltulosa, glucitol, maltitol, lactitol, iso-maltulosa, siendo más preferiblemente trehalosa, y se encuentra en un intervalo de 40 mg/mL a 70 mg/mL, preferiblemente de 45 mg/mL a 65 mg/mL, más preferiblemente de 50 mg/mL a 60 mg/mL. La composición de la presente invención está dirigida a una composición oftálmica
--	--



	que es completamente diferente de la composición del documento D4.
--	--

La presente invención se refiere a una composición oftálmica para el tratamiento de enfermedades oculares. El modo de tratamiento de la composición es por vía intravítrea. Sin embargo, el documento citado se refiere a un anticuerpo monoclonal anti-VEGF, concretamente bevacizumab, destinado al tratamiento del cáncer colorrectal y que requiere administración parenteral.

La presente invención difiere además del documento citado en que la presente invención divulga intervalos distintos de bevacizumab, tampón y pH. En la presente invención, el bevacizumab se encuentra preferiblemente a 25 mg/ml, mientras que en el documento citado el bevacizumab se divulga en un intervalo de 25 mg/ml a 150 mg/ml. El tampón de la presente invención se selecciona entre fosfato, citrato, acetato, histidina, succinato, gluconato y glicina, siendo más preferiblemente un tampón fosfato, y se encuentra en un intervalo de 50 mM a 60 mM, mientras que el documento citado no divulga un intervalo específico del tampón utilizado en la composición. El pH de la presente invención se encuentra en un intervalo de 6,1 a 6,3, mientras que el documento citado se refiere a un intervalo amplio de pH de 6 a 8.

La presente invención también establece el uso de estabilizantes en la composición, seleccionados del grupo que comprende monosacáridos, disacáridos, trisacáridos, polisacáridos, alcoholes de azúcar, azúcares reductores y no reductores; preferiblemente, el sacárido es glucosa, sacarosa, trehalosa, lactosa, fructosa, maltosa, dextrano, glicerina, eritritol, glicerol, arabitol, xilitol, sorbitol, manitol, melibiosa, melezitosa, rafinosa, mannotriosa, estaquiosa, lactulosa, maltulosa, glucitol, maltitol, lactitol e iso-maltulosa, en un intervalo de 50 mg/mL a 60 mg/mL, mientras que el documento citado no menciona el uso de ningún estabilizante y, en su lugar, utiliza un azúcar en una concentración de 60 mg/ml.





El documento citado utiliza PVP en su composición, la cual no está presente en la presente invención, ya que, si se utilizara polivinilpirrolidona en una composición oftálmica, se produciría una irritación severa y, además, no sería posible alcanzar la homogeneidad, estabilidad y los parámetros farmacocinéticos, fisicoquímicos y farmacodinámicos deseados, tal como se reivindica en la reivindicación 1 de la presente invención.

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 μ m de diámetro por mL,
 - ii. 0 a 5 partículas ≥ 25 μ m de diámetro por mL, y,
 - iii. 0 a 2 partículas ≥ 50 μ m de diámetro por mL; y;
 - c. en donde la composición tiene un agregado de 0.1 a 3.5% por especies de alto peso molecular (HMW) después del almacenamiento a 2.8°C, 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;
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.
 4. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 3, en donde la baja inactivación de virus se lleva a cabo a un pH en intervalo de pH 3.5 a 4.0.
 5. 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 sulfonato, SO_3^- sulfoisobutilo, SO_3^- sulfoetilo, sulfopropilo, carboximetilo.
 6. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 5, en donde la fase estacionaria de la cromatografía de intercambio catiónico se selecciona del grupo que comprende 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.

7. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 6, en donde la fase estacionaria de la cromatografía de intercambio catiónico se selecciona del grupo que comprende amina cuaternaria y la diafiltración se lleva a cabo en presencia de tampón de diafiltración TFF-II.
8. 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
9. La composición oftálmica como se reivindicó en la reivindicación 8, en donde la concentración de bevacizumab en la composición se encuentra en 25 mg/mL.
10. 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, la concentración es de 40 mM a 60 mM y el pH está en el intervalo de 6.0 a 7.0
11. La composición oftálmica como se reivindicó en la reivindicación 10, en donde el tampón corresponde a tampón fosfato,
12. La composición oftálmica como se reivindicó en la reivindicación 10, en donde la concentración del tampón se encuentra en el intervalo de 50 mM a 60 mM.
13. La composición oftálmica como se reivindicó en la reivindicación 10, en donde el pH está en el intervalo de 6.1 a 6.3.
14. 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 y está en el rango de 40 mg/mL a 70 mg/mL.
15. La composición oftálmica como se reivindicó en la reivindicación 14, en donde el estabilizador es trehalosa.

16. La composición oftálmica como se reivindicó en la reivindicación 14, en donde el estabilizador está en el rango de 50 mg/mL a 60 mg/mL.
17. La composición oftálmica como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde el tensioactivo se selecciona del grupo que comprende un tensioactivo no iónico, polisorbato 20 o polisorbato 80 y está en el intervalo de 0.35 mg/mL a 0.45 mg/mL.
18. La composición oftálmica como se reivindicó en la reivindicación 17, en donde el tensioactivo es polisorbato 20.
19. 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: NC2026/0000411

Recibo: 26-220705

Fecha: 15/01/2026

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ

CC: 40.017.374

Pago PSE No: 1213394

CUS: 2084656697

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	\$ 236,500	\$ 236,500
TOTAL					\$ 236,500



**Superintendencia de
Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2022/0001102
Recibo: 26-220700
Fecha: 15/01/2026

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ
CC: 40.017.374
Pago PSE No: 1213387
CUS: 2084618139

Patente PCT
COMPOSICIÓN OFTÁLMICA DE BEVACIZUMAB

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-02	REIVINDICACION MODELO DE UTILIDAD (A PARTIR DE LA UNDECIMA REIVINDICACION DCT. LINEA)	5	\$ 59,000	\$ 295,000
TOTAL					\$ 295,000