

P- 2022/20317

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2022/0010254**

Solicitud de patente a nombre de **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad REGENERON PHARMACEUTICALS, INC, domiciliado en Nueva York, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 19503 notificado electrónicamente el 4 de septiembre de 2025, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio:

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 a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de ciento treinta y cuatro (134) reivindicaciones, el cual reemplaza completamente el documento presentado el 20 de julio de 2022. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1 Se modificó la reivindicación 1 con el fin de:
 - 1.1.1 Incluir la concentración en %p/v de sacarosa de conformidad con la página 7 y ejemplo 7 y 8 de la descripción
 - 1.1.2 Incluir la concentración en %p/v de histidina que comprende el amortiguador de conformidad con las páginas 5, 8, 9, 24 y 27 de la descripción.
 - 1.1.3 Incluir la concentración en %p/v de polisorbato del componente orgánico de conformidad con las páginas 2, 40, 41 y modalidades del ejemplo 2 de la descripción.

- 1.1.4 Unificar la materia de la antigua reivindicación 2 con el fin de incluir la concentración total del anticuerpo.
- 1.2 Se eliminaron las reivindicaciones 2, 7, 9 y 13. Además se ajustó la numeración del documento.
- 1.3 Se ajustó las dependencias de las antiguas reivindicaciones 3 a 6, 8, 10 a 12, 14 a 37, 51 a 65 (nuevas reivindicaciones 2 a 33, 47 a 61) de manera que dependan únicamente de la reivindicación 1.
- 1.4 Se modificación las antigua reivindicaciones 39 y 40 (nuevas reivindicaciones 35 y 36) con el fin de:
- 1.4.1 Restringir la dependencia únicamente a la nueva reivindicación 34.
- 1.4.2 Aclarar que la unidad de viscosidad es cP.
- 1.5 Se modificaron las antiguas reivindicaciones 66, 68, 72 (nuevas reivindicaciones 62, 64, 68) con el fin de que:
- 1.5.1 Dependan de la reivindicación 1.
- 1.5.2 Eliminar la característica de que el anticuerpo se une específicamente a EBOV y secuencias asociadas.
- 1.5.3 Aclarar que la concentración que se menciona es la concentración Total del anticuerpo en la formulación.
- 1.6 Se modificó la antigua reivindicación 109 (nueva reivindicación 105), con el fin de reclamar que la relación 1:1:1 se relaciona con los componentes (i), (ii) y (iii) de la reivindicación 15. Esta modificación además se sustenta en la página 3 y 9 de la descripción.
- 1.7 Se incluyeron las reivindicaciones 107 a 134 con el fin de reclamar modalidades de la formulación. A continuación, se incluye una tabla donde se evidencia la materia que reclama en cada reivindicación y el sustento correspondiente:

REIVINDICACIÓN	MATERIA QUE SE RECLAMA	SUSTENTO EN LA SOLICITUD
107	Una formulación farmacéutica caracterizada	Ejemplo 2, modalidades

	porque comprende, sacarosa, un amortiguador, cosolvente orgánico a concentraciones %p/v específicas y tres anticuerpos caracterizados por las secuencias de las regiones variables, su concentración y el pH de la formulación.	páginas 9 y 19 a 22 de la descripción.
108	Caracteriza las modalidades de la formulación con distintas concentraciones de los anticuerpos.	Página 66, 93 y formulaciones de la Tabla 14
109		Ejemplo 7
110		Página 6 de la descripción.
111	Reclama las secuencias de CDRs del primer anticuerpo	Páginas 4, 9 y listado de secuencias.
112	Reclama las secuencias variables de cadena pesada y ligera del primer anticuerpo de la formulación.	Páginas 4, 5 y 10 de la descripción, así como el listado de secuencias.
113	Reclama las secuencias de las cadenas pesada y ligera del primer anticuerpo.	Páginas 10, 13 y 37 así como el listado de secuencias.
114	Reclama las secuencias de CDRs del segundo anticuerpo	Páginas 35, 36, 55 y 56 de la descripción, así como listado de secuencias.
115	Reclama las secuencias variables de cadena pesada y ligera del	Páginas 28, 29, 55 y 56 de la descripción, así

	segundo anticuerpo de la formulación.	como el listado de secuencias.
116	Reclama las secuencias de las cadenas pesada y ligera del segundo anticuerpo.	Páginas 5, 11, 14, 37 y 38 así como el listado de secuencias.
117	Reclama las secuencias de CDRs del tercer anticuerpo	Páginas 36, 55 a 61 de la descripción, así como el listado de secuencias.
118	Reclama las secuencias variables de cadena pesada y ligera del tercer anticuerpo de la formulación.	Páginas 6, 7 12 y Ejemplo 1, página 72, así como el listado de secuencias.
119	Reclama las secuencias de las cadenas pesada y ligera del tercer anticuerpo.	Páginas 6, 11, 14 y 38 de la descripción, así como el listado de secuencias.
120	Aclara que la formulación está contenida en un recipiente y las características asociadas a dicho recipiente.	Página 61 de la descripción.
121		Sección <i>Contenedores y métodos de administración</i> páginas 61 a 64 de la descripción.
122	Reclama una modalidad específica de la formulación farmacéutica	Página 6 y formulaciones ejemplificadas en páginas 56 a 60 y ejemplo 7.
123	Reclama que la formulación es apta para administración intravenosa	Último párrafo página 62.

124	Reclamar la proporción de los anticuerpos en la formulación.	Páginas 3, 4, 64 y 73 de la descripción.
125	Caracterizar la bolsa intravenosa en la que se diluye la formulación.	Páginas 66 y 68 de la descripción.
126	Caracterizar la concentración del anticuerpo posterior a la dilución de la formulación.	Sección <i>Contenedores y métodos de administración</i> páginas 61 a 64, 39 y 68 de la descripción.
127	Caracterizar una modalidad específica de la formulación caracterizada por las concentraciones de los componentes, anticuerpo, así como las secuencias de sus CDRs.	Páginas 4, 5, 64, 66 y ejemplo 2 de la descripción.
128	Reclamar la formulación de la reivindicación 127 con los tres anticuerpos caracterizados por sus secuencias de región variable de cadena pesada y ligera.	Páginas 10 a 13 de la descripción.
129	Reclamar la formulación de la reivindicación 127 con los tres anticuerpos caracterizados por sus secuencias de cadena pesada y ligera.	Página 25 y ejemplo 2 de la descripción, así como el listado de secuencias.
130	Reclamar la formulación de la reivindicación 127 con las concentraciones puntuales de los demás	

	componentes de la formulación en esta modalidad específica.	Página 25 y
131	Caracterizar una modalidad específica de la formulación caracterizada por las concentraciones de los componentes, anticuerpo, así como las secuencias de sus CDRs.	ejemplo 2 de la descripción, así como el listado de secuencias
132	Reclamar la formulación de la reivindicación 131 con los tres anticuerpos caracterizados por sus secuencias de región variable de cadena pesada y ligera.	Páginas 26 A 29, 55 a 59 así como el listado de secuencias.
133	Reclamar la formulación de la reivindicación 131 con los tres anticuerpos caracterizados por sus secuencias de cadena pesada y ligera.	Páginas 6, 11, 14, 38 de la descripción, así como el listado de secuencias.
134	Reclamar la formulación de la reivindicación 131 con las concentraciones puntuales de los demás componentes de la formulación en esta modalidad específica.	Página 25 y ejemplo 2 de la descripción, así como el listado de secuencias

Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, ya que se encuentran sustentadas tanto en la descripción como el listado de secuencias y se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta se realiza el pago de la tasa por concepto de 124 reivindicaciones adicionales, con el fin de que el capítulo reivindicatorio completo sea estudiado.

3. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

Objeción de examinador:

Según el examinador, la reivindicación 1 carece de concisión porque las definiciones de los ingredientes de la composición abarcan un número excesivamente amplio de alternativas, lo que impide determinar con claridad el alcance de la protección. Además, el examinador considera que la reivindicación no está adecuadamente respaldada por la descripción, ya que los ingredientes definidos y sus intervalos de concentración incluyen composiciones para las cuales no existe evidencia de que mantengan la misma actividad que aquellas evaluadas experimentalmente en la solicitud. Desde la perspectiva del examinador, las alternativas deberían agruparse de una manera que permita una generalización razonable, asegurando que cada alternativa esté expresamente respaldada por la descripción.

El examinador también considera que la reivindicación 1 carece de claridad porque se refiere a "un estabilizante" únicamente en términos funcionales, sin definir la naturaleza estructural de dicho ingrediente. En opinión del examinador, esta caracterización funcional es insuficiente para delimitar claramente el objeto reivindicado. En consecuencia, el examinador indica que el solicitante debe presentar las aclaraciones o enmiendas correspondientes para cumplir con los requisitos del artículo citado.

Argumentos del solicitante:

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del Examinador. No obstante, y con el único fin de contribuir a la continuidad del trámite, el solicitante procedió a modificar la reivindicación 1 con el objeto de especificar las concentraciones de los ingredientes, incorporando para ello características provenientes de las reivindicaciones 2, 7, 9 y 13. En particular, se especifica una concentración total de anticuerpos de $5 \text{ mg/mL} \pm 0,75 \text{ mg/mL}$ a $250 \text{ mg/mL} \pm 37,5 \text{ mg/mL}$; un amortiguador que comprende histidina a una concentración de $5 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ a $20 \text{ mM} \pm 4 \text{ mM}$; un cosolvente orgánico compuesto por polisorbato a una concentración de $0,01 \% \pm 0,005 \%$ a $0,5 \% \pm 0,25 \% \text{ p/v}$; y sacarosa a una concentración de 0% a $20 \% \pm 4 \% \text{ p/v}$.

El respaldo de las reivindicaciones modificadas puede encontrarse a lo largo de toda la Solicitud tal como fue presentada originalmente, por ejemplo, en los párrafos [00020], [00023] y [000132], así como en los Ejemplos 2 y 4-11 de la solicitud PCT. Asimismo, en la Sección 1 del presente memorial se detalla de manera individual el sustento correspondiente para cada una de las reivindicaciones.

Adicionalmente, el Capítulo reivindicatorio de la solicitud ha sido modificado con el fin de dirigirse de manera expresa a la formulación definida en la reivindicación 1, proporcionando una descripción clara y coherente de dicha formulación. En este contexto, las restantes reivindicaciones están destinadas a amparar la razonable generalización de las distintas modalidades de realización contempladas para la formulación a lo largo de toda la solicitud, de conformidad con la divulgación original, sin introducir materia nueva ni extender indebidamente el alcance de la protección solicitada. Esto se sustenta en lo permitido en el Manual Andino de patentes 2022, que define esta razonable generalización como el resultado del conocimiento que tendría la persona versada en el campo y la materia divulgada a lo largo de toda la descripción:

"las reivindicaciones son usualmente generalizaciones del contenido divulgado en la descripción. Una generalización es permitida siempre y cuando cubra todas las variantes o modos específicos divulgados en la descripción. Para determinar si la generalización es apropiada, el examinador se debe basar en el estado de la técnica."

Adicionalmente, el solicitante desea enfatizar que la práctica colombiana en materia de patentes no exige que el alcance de las reivindicaciones se limite exclusivamente a los modos de realización específicamente ejemplificados. Por el contrario, los ejemplos tienen como finalidad ilustrar la forma de llevar a cabo la invención y no deben

interpretarse como restrictivos de su alcance. Tal como se establece expresamente en las Guías de Examen de Patentabilidad 2023 (página 124):

"Un sólo ejemplo o un número razonable de ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia para que, junto con sus conocimientos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no sólo algunas especies particulares reivindicadas, sin que requiera de un esfuerzo inventivo. En tal caso, la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será condición necesaria para la suficiencia, siempre y cuando dichas especies se mencionen en la descripción."

En este sentido, los rangos de concentración reivindicados se encuentran plenamente respaldados, entre otros, por las páginas y secciones señalados en la sección 1 como sustento en la descripción, así como el Ejemplo 2 y diversas secciones adicionales de la memoria descriptiva. Dichas divulgaciones deben, por tanto, considerarse parte integrante del soporte técnico frente al cual debe evaluarse el alcance de las reivindicaciones, de conformidad con el artículo 51 de la Decisión Andina 486.

Por lo anterior, la reivindicación 1, tal como ha sido modificada, es clara y se encuentra debidamente respaldada por la descripción, por lo que el solicitante solicita respetuosamente la retirada del rechazo formulado.

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.

4. Descripción

El examinador indica que la descripción no divulga la materia reclamada de manera suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, por lo que no cumpliría con las disposiciones del Art. 28 de la Decisión Andina 486.

Objeción del examinador:

El examinador considera específicamente que, dado que los ejemplos divulgan únicamente los ingredientes listados en la Tabla 3.1 de la Sección 3.1 de la presente

presentación, las demás definiciones del capítulo de reivindicaciones no demuestran la mejor manera de llevar a cabo la invención. Además, en opinión del examinador, la solicitud no aporta evidencia de que variaciones menores en la estructura de la composición conserven la actividad de los compuestos desarrollados en esta solicitud.

Argumentos del solicitante:

Como se ha señalado previamente, únicamente con el fin de agilizar la prosecución del trámite y sin que ello implique aceptación alguna del fondo del rechazo, la reivindicación 1 fue modificada para especificar las concentraciones de los ingredientes, incorporando características derivadas de las reivindicaciones 2, 7, 9 y 13.

El sustento de las reivindicaciones modificadas se encuentra de manera directa, clara y consistente a lo largo de toda la Solicitud tal como fue presentada originalmente, en particular en los párrafos [00020], [00023] y [000132], así como en los Ejemplos 2 y 4-11 de la solicitud PCT. Adicionalmente, en la Sección 1 del presente memorial se expone de forma individual y detallada el sustento técnico correspondiente para cada una de las reivindicaciones, evidenciando la inexistencia de materia nueva y la plena coherencia entre las reivindicaciones y la descripción.

En este contexto, las reivindicaciones cumplen plenamente con el requisito de suficiencia descriptiva, toda vez que la memoria no se limita a describir una modalidad aislada, sino que divulga de manera sistemática y completa el conjunto de modalidades de realización contempladas para la formulación, permitiendo una razonable generalización dentro del alcance reivindicado. La descripción proporciona parámetros concretos, rangos cuantitativos definidos, componentes claramente identificados y ejemplos representativos que, en conjunto, habilitan a la persona normalmente versada en la materia a reproducir la invención en toda la amplitud reivindicada, sin necesidad de realizar esfuerzo inventivo alguno ni de recurrir a experimentación indebida.

En efecto, la persona experta en la materia, apoyándose en la información técnica contenida en la descripción y en sus conocimientos generales, puede llevar a cabo la invención de manera directa, repetible y previsible, cumpliéndose así de forma estricta el estándar de suficiencia exigido. Este criterio se encuentra expresamente recogido en la Guía de Examen de Patentabilidad, sección 4.4.2 (Suficiencia), que establece:

"La descripción debe contener la suficiente información técnica para que la persona medianamente versada en la materia pueda poner en práctica (o

reproducir) la invención, y esto debe ser posible sin necesidad de realizar un esfuerzo inventivo que sea superior a sus habilidades ordinarias".

Por lo anterior, resulta claro que la descripción no solo sustenta formalmente el capítulo reivindicatorio, sino que habilita efectivamente la ejecución de la invención en todo el ámbito reivindicado.

De esta manera, la materia divulgada en la descripción ahora se relaciona de una manera más cercana con la materia definida en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la descripción proporciona toda la información necesaria para llevar a cabo la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486.

5. Nivel inventivo

El examinador ha indicado que las reivindicaciones 1 a 10 carecerían de nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento D1 (WO2016123019) y D2 (WO2009100318).

Con respecto a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que "*se considerará que la 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. Por el contrario, 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.

Objeción del examinador

Según el examinador, el documento D1 representa el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga anticuerpos que se unen al virus del Ébola y composiciones que comprenden dichos anticuerpos. El examinador considera que la única diferencia entre la invención de la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1 radica en la inclusión de un amortiguador que contiene

histidina. En opinión del examinador, no existe evidencia de que el uso específico de un amortiguador con histidina proporcione un efecto técnico adicional al ya contemplado en D1, dado que la mejora de la estabilidad del anticuerpo en la composición ya estaba prevista en dicho documento. En consecuencia, el examinador formula el problema técnico objetivo como la manera de modificar la formulación conocida de D1 para proporcionar una composición alternativa.

El examinador además observa que el uso de un amortiguador que contiene histidina para mejorar la estabilidad de proteínas se divulga en D2, el cual se refiere a composiciones de proteínas que comprenden histidina. En virtud de ello, el examinador considera que la persona experta en la materia habría estado motivada a incorporar un amortiguador con histidina de D2 en la composición de D1, llegando así de manera obvia al objeto de la reivindicación 1.

Por esta razón, la reivindicación 1 se considera carente de actividad inventiva. Adicionalmente, el examinador considera que las reivindicaciones dependientes 2 a 10 no introducen características que, en combinación con las de la reivindicación independiente, confieran actividad inventiva a la composición de la reivindicación 1, por lo que estas reivindicaciones también se consideran carentes de actividad inventiva.

La materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo citado

En este sentido, el solicitante manifiesta su desacuerdo con la opinión del examinador.

Sin embargo, con el único fin de contribuir a dar continuidad al trámite la reivindicación 1 se modifica para:

- reemplazar el término "*estabilizador*" por "*sacarosa a una concentración del 0% al 20% $\pm$ al 4% p/v*",
- especificar el amortiguador que comprende la histidina a una concentración de 5 $\pm$ mM 1 mM a 20 mM $\pm$ 4 mM,
- especificar el cosolvente orgánico que comprende el polisorbado a una concentración del 0,01% $\pm$ 0,005% al 0,5% $\pm$ 0,25% en v/v, y
- especificar un anticuerpo total en una concentración de 5 mg/mL $\pm$ 0,75 mg/mL a 250 mg/mL $\pm$ y 37,5 mg/mL.

En ese sentido el solicitante desea resaltar que la descripción ilustra la creciente necesidad de formulaciones estables de anticuerpos líquidos anti-EBOV debido a los desafíos especiales que enfrentan el tratamiento de la infección por el virus del Ébola:

"En la presente descripción se proporcionan formulaciones farmacéuticas estables que comprenden anticuerpos para el tratamiento de la infección por el virus del Ébola (EBOV) o tratamiento profiláctico para la exposición al EBOV. Estas formulaciones son formulaciones líquidas estables de anticuerpos preparadas para soportar un transporte y almacenamiento rigurosos mientras se mantiene la estabilidad. Los agentes terapéuticos se preparan de manera que faciliten su uso en áreas remotas donde se producen brotes de Ébola, tales como el Congo y Sudán. Como tales, las formulaciones están en forma líquida para evitar las etapas de reconstitución requeridas antes de usar un fármaco en forma liofilizada, lo que evita la posible contaminación del producto farmacéutico. Las formulaciones farmacéuticas líquidas son estables incluso cuando se transportan largas distancias y se someten a estrés, por ejemplo, ciclos de temperatura, temperaturas extremas, agitación durante el transporte, etc., condiciones a las que un agente terapéutico estaría expuesto en tránsito desde un centro de fabricación hasta clínicas de campo remotas donde se ha producido la exposición al Ébola y/o en las que existen pacientes con Ébola."
(Véase, primer párrafo de la página 31 de la descripción, énfasis añadido).

Para resumir, el párrafo citado señala que las formulaciones reclamadas son:

- Formulaciones estables de anticuerpos líquidos
- Capaz de soportar un transporte y almacenamiento rigurosos manteniendo la estabilidad
 - o Cuando se transporta largas distancias
 - o Cuando se someten a temperaturas extremas y a ciclos de temperatura
 - o Cuando se somete a agitación durante el transporte
- Preparado para facilitar su uso en zonas remotas
 - o No hace falta liofilización
 - o Menor riesgo de contaminación

Las formulaciones de anticuerpos anti-EBOV actualmente reclamadas con estas características no se habían generado antes de la presente invención.

Se realizaron estudios de estabilidad para apoyar posibles excursiones a condiciones de almacenamiento, como, por ejemplo, almacenamiento a temperatura ambiente, agitación durante el transporte y congelación/descongelación varias veces antes de su uso. La página 70 describe:

"Durante el desarrollo de la formulación, se emplearon tres condiciones principales de estrés de proteínas (que representan condiciones de manipulación extremas a las que el producto farmacéutico de anticuerpo podría someterse durante la manipulación, fabricación, envío, almacenamiento y etiquetado) para desarrollar y optimizar las formulaciones de anticuerpos y evaluar los efectos de posibles estrés del mundo real sobre la estabilidad del producto farmacéutico usado en regiones remotas del mundo. Estas condiciones de estrés incluyeron:

- Agitación (en vórtex) de la solución de proteína a temperatura ambiente. La agitación en vórtex en viales de vidrio supera la agitación que se produce durante la manipulación y fabricación de la proteína.*
- Incubar la solución de proteína a temperatura elevada (37 °C, 40 °C o 45 °C) con relación a la condición de almacenamiento del DP propuesta (2 °C-8 °C).*
- Someter la proteína a múltiples ciclos de congelación y descongelación. Dado que la proteína experimentará al menos un ciclo de congelación y descongelación durante la fabricación del DP, múltiples ciclos de congelación y descongelación simulan y superan el estrés real que se espera que experimente la proteína."*

Los ejemplos del solicitante proporcionan datos experimentales que demuestran la sorprendente robustez de las formulaciones reclamadas cuando se someten a varios ciclos de congelación y descongelación, agitación y almacenamiento a temperatura ambiente y temperaturas elevadas (*por ejemplo*, 40°C o 45°C).

El ejemplo 4 y las tablas 9 a 11 describen estudios de estabilidad para los tres anticuerpos formulados individualmente a 50 mg/ml. Las páginas 79 y 80 informan que el producto medicamentoso H1H17203P fue física y químicamente estable cuando se agitó durante 120 minutos y cuando se sometió a 8 ciclos de congelación/descongelación (congelación a -80°C y descongelación a temperatura ambiente). De manera similar, como se señala en las páginas 80 y 81, el producto farmacéutico H1H17139P y las formulaciones H1H17161P fueron estables física y químicamente bajo las mismas condiciones de agitación y congelación/deshielo (la pureza por SE-UPLC fue del 98,3% de especies nativas totales durante 120 minutos de agitación y 8 ciclos de congelación y descongelación para la formulación de anticuerpos H1H17203P, 98,4% de especies nativas totales durante 120 minutos de agitación y 8 ciclos de congelación y deshielo para la formulación H1H17139P de anticuerpos, y al menos el 97,3% del total de especies nativas durante 120 minutos de agitación y 8 ciclos de congelación y descongelación para la formulación H1H17139P de anticuerpos, respectivamente). No se detectó ningún cambio apreciable en la estabilidad física o

química en ninguno de los atributos monitorizados mostrados en las Tablas 9 a 11. Además, se comprobó que los tres anticuerpos resistían exposiciones limitadas, *por ejemplo*, 28 días, a temperaturas elevadas (45°C) sin comprometer la estabilidad física o química. Véanse las Tablas 6 a 8, que muestran que la pureza determinada por SE-UPLC era un 94,4% de especies nativas, 95,7% especies nativas y 94,6% especies nativas para el producto farmacéutico H1H17203P, el producto farmacéutico H1H17139P y las formulaciones H1H17161P producto farmacéutico, respectivamente.

Las formulaciones individuales de anticuerpos también fueron sometidas a condiciones de estrés en concentraciones más altas, es decir, 100 mg/ml. El ejemplo 6, Tablas 17 a 19, muestra que, al usar 10 mM de histidina, pH 6,0, como amortiguador, la prueba de pureza SE-UPLC demostró un 94,4% de pureza de la especie autóctona tras 28 días a 45°C para el producto H1H17203P, 95,8% tras 28 días a 45°C para el producto H1H17139P y 94,9% a los 28 días a 45°C para el producto H1H17161P fármaco. El Ejemplo 10 y las Tablas 55, 56, 61, 62, 67 y 68 demuestran los datos tras someter los anticuerpos a condiciones de estrés: el producto farmacéutico H1H17203P mantuvo potencia (en el ensayo de neutralización de pseudovirus y en el ensayo ADCC – 85% y 103% de potencia relativa, respectivamente; véase la Tabla 55) tras la incubación a 40 °C/75% HR durante 28 días y fue física y químicamente estable cuando se agitó (vórtice a temperatura ambiente) durante 120 minutos o cuando fue sometido a 8 grados de congelación/descongelación ciclos (congelación a -30°C y descongelación a temperatura ambiente) (pureza del 99,1% de la variante principal según SE-UPLC; véase la Tabla 56); del mismo modo, el producto farmacéutico H1H17139P y el producto H1H17161P presentaron potencias y estabilizaciones similares bajo las mismas condiciones de prueba (véanse las tablas 61, 62, 67 y 68).

Los datos de los anticuerpos anti-EBOV formulados individualmente demuestran que estas formulaciones son especialmente adecuadas para soportar las exigencias del tránsito a clínicas remotas en África.

Además, el solicitante analizó los anticuerpos en formulaciones cóctel, *es decir*, formulaciones que comprenden los tres anticuerpos. De nuevo, los datos ilustran la sorprendente robustez de las formulaciones líquidas declaradas. El Ejemplo 5 proporciona los resultados de un cóctel de anticuerpos que comprende los tres anticuerpos a 16,7 mg/ml cada uno, formulado con 10 mM de histidina a pH 6,0, polisorbato 80 y sacarosa. La tabla 15 muestra que la pureza total por SE-UPLC para la formulación fue del 95,0% de especies nativas totales tras 28 días a 45°C; La Tabla 16 muestra que los anticuerpos fueron física y químicamente estables cuando se

agitaron durante 120 minutos o cuando se sometieron a ocho ciclos de congelación/descongelación, y también, sorprendentemente, mantuvieron su potencia en el ensayo de neutralización viral y en el ensayo ADCC. Véase también las páginas 100 y 101.

A 100 mg/ml, la formulación cóctel de 3 vías que comprende un amortiguador de histidina a un pH 6,0 tras una incubación de 28 días a 45°C demostró una pureza del 93,2% de especies nativas. Véase el Ejemplo 6, Tabla 20. Cuando se sometió a condiciones de estrés adicionales, el cóctel de 3 vías mantuvo la pureza medida por SE-UPLC: La Tabla 72 muestra que, cuando se almacenaba a 40°C/75% HR durante 3 meses, la potencia del pseudovirus era del 99% y la pureza determinada por SE-UPLC era del 94,7%; del mismo modo, la Tabla 73 muestra una potencia excepcional tras agitación y congelación/descongelación, y pureza demostrada por SE-UPLC del 99% de la variante principal.

Además, los Ejemplos 4-11 y las Tablas 1-73 demuestran los numerosos estudios realizados en las distintas condiciones, estudios de estabilidad, efectos de diferentes tampones, pH, excipientes, Polisorbatos 80, sacarosa en diversas concentraciones, *etc.*, para obtener las formulaciones afirmadas. La cantidad de esfuerzo y experimentación mostrada en estos ejemplos y datos demuestran que las formulaciones de **anticuerpos líquidos estables** reclamadas no eran evidentes, y mucho menos con una expectativa razonable de éxito o optimización rutinaria, basada en la divulgación de **D1** y **D2**, ya sea por separado o en combinación.

Específicamente, **D1** no revela ni sugiere la formulación farmacéutica líquida de la reivindicación 1 que comprende sacarosa, un amortiguador que contiene histidina y un cosolvente orgánico que contiene polisorbato a las concentraciones específicas indicadas en la reivindicación 1 para un almacenamiento estable de dicho anticuerpo/anticuerpos. **D2** se refiere a los antagonistas de PCSK9, pero no revela ningún anticuerpo anti-EBOV, y mucho menos una formulación farmacéutica específica para el almacenamiento estable de dicho anticuerpo. El examinador afirma que **D2** enseña una formulación que incluye un amortiguador de histidina para mejorar la estabilidad de los anticuerpos. Sin embargo, **D2** no revela ni sugiere una formulación farmacéutica que incluya histidina en la concentración específica (es decir, de 5 mM $\pm$ 1 mM a 20 mM $\pm$ 4 mM) tal como se indica en la reivindicación 1 enmendada para almacenamiento estable de anticuerpos. El ejemplo 14 de **D2** muestra que se requiere una concentración mucho **mayor** de histidina (por ejemplo, 50mM o 100mM) en su

formulación para mejorar la estabilidad del líquido de los antagonistas específicos de PCSK9. Por ejemplo, **D2** revela que:

*"La **estabilidad líquida** de mAb1 (el antagonista específico de PCSK9 mencionado anteriormente), así como la de mAb2, mAb3 y mAb4 (anticuerpos alternativos, dos de los cuales están en un marco IgG2m4 aquí revelado y uno de los cuales es un IgG1, cada uno específico para objetivos distintos) **se** mejoró cuando se almacenó en una formulación de sacarosa al 3%, **50 mM de histidina**, 50 mM de arginina, pH 6,0 o 6% de sacarosa, **100 mM de histidina**, 100 mM de arginina, pH 6,0 en comparación con otras formulaciones probadas, por ejemplo, formulaciones que contienen cloruro de sodio, fosfato o concentraciones variables **de** sacarosa, **histidina** y arginina. La estabilidad liofilizada de mAb2 y mAb3 (mAb1 no probado) se mejoró cuando se almacenó en una formulación pre-liofilización de 3% de sacarosa, **50 mM de histidina**, 50 mM de arginina, pH6,0 y se mantuvo estable tras la reconstitución con 0,5 veces el volumen original (0,5 ml; 0,5 X la concentración original de 1 ml), resultando en una formulación de aproximadamente 6% de sacarosa, **100 mM de histidina**, 100 mM de arginina, pH 6,0 y doble concentración de proteínas." véase el penúltimo párrafo, página 62 de **D2**, énfasis añadido.*

El ejemplo 14 de **D2** muestra además que solo tres grupos de formulación muestran solución clara tras 1 mes de almacenamiento a 45°C (véase la Tabla 5 copiada y pegada más abajo), y estos tres grupos son: **6/100/100** (es decir, 6% de sacarosa, 100 mM histidina y 100 mM de arginina); **6/100/100 PS80** (es decir, 6% sacarosa, 100 mM histidina, 100 mM arginina y PS80); y **3/50/50** (es decir, 3% sacarosa, 50 mM histidina y 50 mM arginina). El solicitante recuerda respetuosamente al examinador que estos tres grupos que demuestran soluciones limpias tras 1 mes de almacenamiento a 45°C comprenden toda histidina en concentraciones mucho más altas (es decir, 50 mM o 100 mM) que la concentración de histidina indicada en la reivindicación 1 (es decir, 5 mM $\pm$ 1 mM a 20 mM $\pm$ 4 mM). **D2** también muestra que cuando la concentración de histidina se redujo a (o cerca de) rango declarado, por ejemplo, 25 mM de histidina en el grupo 2/25/25, la solución de formulación dejó de ser clara tras 1 mes de almacenamiento a 45°C (Tabla 5), y cuando la concentración de histidina disminuyó aún más a 10 mM, la solución de formulación parece estar turbia tras 1 mes de almacenamiento a 45°C (Tabla 5).

TABLE 5

Appearance of various formulations after 1 month of storage at 45° C.		
Sample ID*	Temp (° C.)	Appearance
10 His/150 NaCl	45	Cloudy
6/100/100	45	Clear
6/100/100 PS80	45	Clear
3/50/50 pH 5.0	45	Cloudy, solid precipitate visible
3/50/50	45	Clear
3/100/0	45	Slightly cloudy
2/25/25	45	Slightly cloudy

*pH = 6.0 except where indicated otherwise.

En consecuencia, **D2** no revela ni sugiere una formulación farmacéutica líquida que incluya histidina y otros ingredientes en las concentraciones específicas indicadas en la reivindicación 1 para un almacenamiento estable de anticuerpos/anticuerpos anti-EBOV. Como se ha discutido anteriormente, **D1** no revela ni sugiere una formulación farmacéutica que incluya ninguno de los ingredientes mencionados en la reivindicación 1 para un almacenamiento estable de anticuerpos/anticuerpos anti-EBOV, y mucho menos una formulación farmacéutica que aborde los desafíos que enfrentan los anticuerpos mencionados como se ha señalado anteriormente. En contraste, **la formulación reclamada presenta efectos técnicos superiores no solo en cuanto a soportar el estrés y mantener la estabilidad durante el tránsito, sino también para mantener la potencia de los anticuerpos almacenados bajo diversas condiciones de estrés (por ejemplo, varios ciclos de congelación y descongelación y agitación), incluso a temperaturas extremas (por ejemplo, 40°C o 45°C),** como se ha discutido anteriormente. Por lo tanto, la reivindicación 1 es inventiva sobre **D1 y D2**.

Las reivindicaciones 2, 7 y 9 quedan anuladas, lo que hace que el rechazo de estas reivindicaciones sea irrelevante.

Cada una de las demás reivindicaciones rechazadas depende directa o indirectamente de la reivindicación 1, por lo que los rechazos a estas afirmaciones deben retirarse al menos por la misma razón que la reivindicación 1.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, queda claro que las características técnicas de la materia definida en el capítulo reivindicatorio presentado junto al presente memorial no se derivan de manera obvia o evidente de las enseñanzas de D1 y D2. Por

lo tanto, el objeto reclamado cumple con el requisito de Nivel inventivo establecido en el Art. 18 de la Decisión 486.

6. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- ii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486;
- iii) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito 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.

7. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por ciento treinta y cuatro (134) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones y 124 reivindicaciones adicionales.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica líquida estable que comprende:
 - (a) sacarosa en una concentración de 0% a 20% $\pm$ 4% p/v;
 - (b) un amortiguador que comprende histidina a una concentración desde 5 mM $\pm$ 1 mM hasta 20 mM $\pm$ 4 mM;
 - (c) un cosolvente orgánico que comprende polisorbato a una concentración de 0,01% $\pm$ 0,005% a 0,5% $\pm$ 0,25% p/v; y
 - (d) al menos un anticuerpo que se une específicamente al virus del Ébola (EBOV) y comprende tres regiones determinantes de complementariedad (CDR) de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en un par de secuencias de aminoácidos de región variable de cadena pesada/región variable de cadena ligera (HCVR/LCVR) seleccionado del grupo que consiste en (i) SEQ ID NO: 2/10, (ii) SEQ ID NO: 20/28 y (iii) SEQ ID NO: 38/46;
en donde la formulación comprende lo siguiente: (i), (ii), (iii), (i)+(ii), (i)+(iii), (ii)+(iii) o (i)+(ii)+(iii) a una concentración total de anticuerpo de 5 mg/ml $\pm$ 0,75 mg/ml a 250 mg/ml $\pm$ 37,5 mg/ml; y
en donde la formulación tiene un pH de 6,0 $\pm$ 0,3.
2. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración total de anticuerpo es de 25 mg/ml $\pm$ 3,75 mg/ml.
3. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración total de anticuerpo es de 50 mg/ml $\pm$ 7,5 mg/ml.
4. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración total de anticuerpo es de 100 mg/ml $\pm$ 15,0 mg/ml.
5. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración total de anticuerpo es de 150 mg/ml $\pm$ 22,5 mg/ml.
6. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración de amortiguador de histidina es de 10 mM $\pm$ 2 mM.
7. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración de polisorbato es de 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v.
8. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración de polisorbato es de 0,2 % $\pm$ 0,1 % p/v.

9. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 8, en donde el polisorbato es polisorbato 80.
10. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración de sacarosa es de $5 \% \pm 1 \%$ a $15 \% \pm 3 \%$ p/v.
11. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la concentración de sacarosa es de $10 \% \pm 2 \%$ p/v.
12. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende (i) + (ii).
13. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende (i) + (iii).
14. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende (ii) + (iii).
15. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende (i) + (ii) + (iii).
16. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1 que comprende:
- (a) de $5 \% \pm 1 \%$ a $15 \% \pm 3 \%$ p/v de sacarosa,
 - (b) de $5 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ a $20 \text{ mM} \pm 4 \text{ mM}$ de amortiguador de histidina,
 - (c) de $0,01 \% \pm 0,005 \%$ a $0,5 \% \pm 0,25 \%$ p/v de polisorbato, y
 - (d) $50 \text{ mg/ml} \pm 7,5 \text{ mg/ml}$ de anticuerpo total,
- a pH $6,0 \pm 0,3$.
17. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1 que comprende:
- (a) $10 \% \pm 2 \%$ p/v de sacarosa,
 - (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ de amortiguador de histidina,
 - (c) $0,1 \% \pm 0,05 \%$ p/v de polisorbato, y
 - (d) $50 \text{ mg/ml} \pm 7,5 \text{ mg/ml}$ de anticuerpo total,
- a pH $6,0 \pm 0,3$.
18. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:
- (a) $10 \% \pm 2 \%$ p/v de sacarosa,
 - (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ de amortiguador de histidina,

- (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato, y
- (d) 50 mg/ml $\pm$ 7,5 mg/ml de anticuerpo total,
- a pH 6,0 $\pm$ 0,3;

en donde el anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (i) SEQ ID NO: 2/10.

19. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

- (a) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa,
- (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina,
- (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato, y
- (d) 50 mg/ml $\pm$ 7,5 mg/ml de anticuerpo total,
- a pH 6,0 $\pm$ 0,3;

en donde el anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (ii) SEQ ID NO: 20/28.

20. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

- (a) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa,
- (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina,
- (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato, y
- (d) 50 mg/ml $\pm$ 7,5 mg/ml de anticuerpo total,
- a pH 6,0 $\pm$ 0,3;

en donde el anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (iii) SEQ ID NO: 38/46.

21. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

- (a) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa,
- (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina,
- (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato, y
- (d) 50 mg/ml $\pm$ 7,5 mg/ml de anticuerpo total,
- a pH 6,0 $\pm$ 0,3;

en donde un primer anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (i) SEQ ID NO: 2/10, y un segundo anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (ii) SEQ ID NO: 20/28.

22. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

- (a) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa,
 - (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina,
 - (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato, y
 - (d) 50 mg/ml $\pm$ 7,5 mg/ml de anticuerpo total,
- a pH 6,0 $\pm$ 0,3;

en donde un primer anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (i) SEQ ID NO: 2/10, y un segundo anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (iii) SEQ ID NO: 38/46.

23. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

- (a) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa,
 - (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina,
 - (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato, y
 - (d) 50 mg/ml $\pm$ 7,5 mg/ml de anticuerpo total,
- a pH 6,0 $\pm$ 0,3;

en donde un primer anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (ii) SEQ ID NO: 20/28, y un segundo anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (iii) SEQ ID NO: 38/46.

24. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

- (a) $10 \% \pm 2 \%$ p/v de sacarosa,
- (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ de amortiguador de histidina,
- (c) $0,1 \% \pm 0,05 \%$ p/v de polisorbato, y
- (d) $50 \text{ mg/ml} \pm 7,5 \text{ mg/ml}$ de anticuerpo total,
a $\text{pH } 6,0 \pm 0,3$;

en donde un primer anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (i) SEQ ID NO: 2/10, un segundo anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (ii) SEQ ID NO: 20/28, y un tercer anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (iii) SEQ ID NO: 38/46.

25. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1 que comprende:

- (a) de $5 \% \pm 1 \%$ a $15 \% \pm 3 \%$ p/v de sacarosa,
- (b) de $5 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ a $20 \text{ mM} \pm 4 \text{ mM}$ de amortiguador de histidina,
- (c) de $0,01 \% \pm 0,005 \%$ a $0,5 \% \pm 0,25 \%$ p/v de polisorbato, y
- (d) $100 \text{ mg/ml} \pm 15 \text{ mg/ml}$ de anticuerpo total,
a $\text{pH } 6,0 \pm 0,3$.

26. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1 que comprende:

- (a) $10 \% \pm 2 \%$ p/v de sacarosa,
- (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ de amortiguador de histidina,
- (c) $0,1 \% \pm 0,05 \%$ p/v de polisorbato, y
- (d) $100 \text{ mg/ml} \pm 15 \text{ mg/ml}$ de anticuerpo total,
a $\text{pH } 6,0 \pm 0,3$.

27. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

- (a) $10 \% \pm 2 \%$ p/v de sacarosa,
- (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ de amortiguador de histidina,
- (c) $0,1 \% \pm 0,05 \%$ p/v de polisorbato, y
- (d) $100 \text{ mg/ml} \pm 15 \text{ mg/ml}$ de anticuerpo total,
a $\text{pH } 6,0 \pm 0,3$;

en donde el anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3)

contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (i)
SEQ ID NO: 2/10.

28. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

- (a) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa,
 - (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina,
 - (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato, y
 - (d) 100 mg/ml $\pm$ 15 mg/ml de anticuerpo total,
- a pH 6,0 $\pm$ 0,3;

en donde el anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (ii)
SEQ ID NO: 20/28.

29. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

- (a) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa,
 - (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina,
 - (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato, y
 - (d) 100 mg/ml $\pm$ 15 mg/ml de anticuerpo total,
- a pH 6,0 $\pm$ 0,3;

en donde el anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (iii)
SEQ ID NO: 38/46.

30. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

- (a) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa,
 - (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina,
 - (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato, y
 - (d) 100 mg/ml $\pm$ 15 mg/ml de anticuerpo total,
- a pH 6,0 $\pm$ 0,3;

en donde un primer anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (i) SEQ ID NO: 2/10, y un segundo anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera

(LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (ii) SEQ ID NO: 20/28.

31. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

- (a) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa,
 - (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina,
 - (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato, y
 - (d) 100 mg/ml $\pm$ 15 mg/ml de anticuerpo total,
- a pH 6,0 $\pm$ 0,3;

en donde un primer anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (i) SEQ ID NO: 2/10 y un segundo anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (iii) SEQ ID NO: 38/46.

32. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

- (a) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa,
 - (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina,
 - (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato, y
 - (d) 100 mg/ml $\pm$ 15 mg/ml de anticuerpo total,
- a pH 6,0 $\pm$ 0,3;

en donde un primer anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (ii) SEQ ID NO: 20/28, y un segundo anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (iii) SEQ ID NO: 38/46.

33. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

- (a) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa,
 - (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina,
 - (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato, y
 - (d) 100 mg/ml $\pm$ 15 mg/ml de anticuerpo total,
- a pH 6,0 $\pm$ 0,3;

en donde un primer anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (i) SEQ ID NO: 2/10, un segundo anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (ii) SEQ ID NO: 20/28, y un tercer anticuerpo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de (iii) SEQ ID NO: 38/46.

34. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 33, en donde la formulación tiene una viscosidad de menos de 10 cP.

35. La formulación farmacéutica de la reivindicación 34, en donde la formulación tiene una viscosidad de menos de 5 cP.

36. La formulación farmacéutica de la reivindicación 34, en donde la formulación tiene una viscosidad de menos de aproximadamente 2,5 cP.

37. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 33, en donde al menos 90 % del anticuerpo es la especie nativa después de 28 días a 45 °C.

38. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 33, en donde al menos 18 % del anticuerpo es la variante de carga principal del anticuerpo después de 28 días a 45 °C.

39. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 33, en donde al menos 96 % del anticuerpo es la especie nativa después de tres meses a 25 °C.

40. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 33, en donde al menos 30 % del anticuerpo es la variante de carga principal del anticuerpo después de tres meses a 25 °C.

41. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 33, en donde al menos 96 % del anticuerpo es la especie nativa después de 12 meses a 5 °C.

42. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 33, en donde al menos 34 % del anticuerpo es la variante de carga principal del anticuerpo después de 12 meses a 5 °C.

43. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 33, en donde al menos 97 % del anticuerpo es la especie nativa después de 120 minutos de agitación.

44. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 33, en donde al menos 35 % del anticuerpo es la variante de carga principal del anticuerpo después de 120 minutos de agitación.

45. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 33, en donde al menos 97 % del anticuerpo es la especie nativa después de 8 ciclos de congelación y descongelación.

46. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 33, en donde al menos 35 % del anticuerpo es la variante de carga principal del anticuerpo después de 8 ciclos de congelación y descongelación.

47. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la formulación mantiene una potencia de ADCC de al menos aproximadamente 90 % o al menos aproximadamente 95 %, en un bioensayo de ADCC después del almacenamiento a 5 °C durante 6 meses, con relación a la misma formulación antes del almacenamiento a 5 °C durante 6 meses.

48. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la formulación mantiene una actividad de neutralización de pseudovirus de al menos aproximadamente 95 % después del almacenamiento a 5 °C durante 6 meses, con relación a la misma formulación antes del almacenamiento a 5 °C durante 6 meses.

49. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la formulación mantiene una potencia de ADCC de al menos aproximadamente 80 % o al menos aproximadamente 85 %, en un bioensayo de ADCC después del almacenamiento a 25 °C/60 % de HR durante 6 meses, con relación a la misma formulación antes del almacenamiento a 25 °C/60 % de HR durante 6 meses.

50. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la formulación mantiene una actividad de neutralización de pseudovirus de al menos aproximadamente 95 % después del almacenamiento a 25 °C/60 % de HR durante 6 meses, con relación a la misma formulación antes del almacenamiento a 25 °C/60 % de HR durante 6 meses.

51. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la formulación mantiene una actividad de neutralización de pseudovirus de al menos aproximadamente 95 % después del almacenamiento a 40 °C/75 % de HR durante 6 meses, con relación a la misma formulación antes del almacenamiento a 40 °C/75 % de HR durante 6 meses.

52. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la formulación mantiene una potencia de ADCC de al menos aproximadamente 95 % en un bioensayo de ADCC después de la agitación durante 120 minutos, con relación a la misma formulación antes de la agitación durante 120 minutos.

53. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la formulación mantiene una potencia de ADCC de al menos aproximadamente 85 % en un bioensayo de ADCC después de 8 ciclos de congelación/descongelación, con relación a la misma formulación antes de 8 ciclos de congelación/descongelación.

54. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la formulación mantiene una actividad de neutralización de pseudovirus de al menos aproximadamente 95 % después de la agitación durante 120 minutos, con relación a la misma formulación antes de la agitación durante 120 minutos.

55. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la formulación mantiene una actividad de neutralización de pseudovirus de al menos aproximadamente 95 % después de 8 ciclos de congelación/descongelación, con relación a la misma formulación antes de 8 ciclos de congelación y descongelación.

56. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde un anticuerpo dentro de la formulación tiene un atributo seleccionado del grupo que consiste en:

- (i) el anticuerpo retiene una actividad de ADCC de al menos

aproximadamente 90 % después del almacenamiento a -80 °C durante 12 meses con relación a la actividad del mismo anticuerpo antes del almacenamiento;

(ii) el anticuerpo retiene una actividad de ADCC de al menos aproximadamente 80 % o al menos aproximadamente 90 %, después del almacenamiento a -30 °C durante 12 meses con relación a la actividad del mismo anticuerpo antes del almacenamiento;

(iii) el anticuerpo retiene una actividad de ADCC de al menos aproximadamente 90 % o al menos aproximadamente 95 %, después del almacenamiento a -20 °C durante 3 meses con relación a la actividad del mismo anticuerpo antes del almacenamiento;

(iv) el anticuerpo retiene una actividad de ADCC de al menos aproximadamente 90 % o al menos aproximadamente 95 %, después del almacenamiento a 5 °C durante 56 días con relación a la actividad del mismo anticuerpo antes del almacenamiento;

(v) el anticuerpo retiene una actividad de ADCC de al menos aproximadamente 90 % o al menos aproximadamente 95 %, después del almacenamiento a 25 °C/60 % de humedad relativa (HR) durante 28 días con relación a la actividad del mismo anticuerpo antes del almacenamiento;

(vi) el anticuerpo retiene una actividad de ADCC de al menos aproximadamente 90 % o al menos aproximadamente 95 %, después del almacenamiento a 40 °C/75 % de HR durante 28 días con relación a la actividad del mismo anticuerpo antes del almacenamiento; y

(vii) el anticuerpo retiene una actividad de ADCC de al menos aproximadamente 90 % o al menos aproximadamente 95 %, después de la agitación durante 120 minutos u 8 ciclos de congelación/descongelación, con relación a la actividad del mismo anticuerpo antes de la agitación o congelación/descongelación, respectivamente.

57. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde un anticuerpo dentro de la formulación tiene un atributo seleccionado del grupo que consiste en:

(i) el anticuerpo retiene una actividad de neutralización de pseudovirus de al menos aproximadamente 90 % o al menos aproximadamente 95 %, después del almacenamiento a -80 °C durante 12 meses con relación a la actividad del mismo anticuerpo antes del almacenamiento;

(ii) el anticuerpo retiene una actividad de neutralización de pseudovirus de al menos aproximadamente 90 % o al menos aproximadamente 95 %, después del almacenamiento a -30 °C durante 12 meses con relación a la actividad del mismo anticuerpo antes del almacenamiento;

(iii) el anticuerpo retiene una actividad de neutralización de pseudovirus de al menos aproximadamente 90 % o al menos aproximadamente 95 %, después del almacenamiento a -20 °C durante 3 meses con relación a la actividad del mismo anticuerpo antes del almacenamiento;

(iv) el anticuerpo retiene una actividad de neutralización de pseudovirus de al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 85 %, o al menos aproximadamente 90 % o al menos aproximadamente 95 %, después del almacenamiento a 5 °C durante 56 días con relación a la actividad del mismo anticuerpo antes del almacenamiento;

(v) el anticuerpo retiene una actividad de neutralización de pseudovirus de al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 85 %, o al menos aproximadamente 90 % o al menos aproximadamente 95 %, después del almacenamiento a 25 °C/60 % de humedad relativa (HR) durante 28 días con relación a la actividad del mismo anticuerpo antes del almacenamiento;

(vi) el anticuerpo retiene una actividad de neutralización de pseudovirus de al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 85 %, o al menos aproximadamente 90 % o al menos aproximadamente 95 %, después del almacenamiento a 40 °C/75 % de HR durante 28 días con relación a la actividad del mismo anticuerpo antes del almacenamiento; y

(vii) el anticuerpo retiene una actividad de neutralización de pseudovirus de al menos aproximadamente 90 % o al menos aproximadamente 95 %, después de la agitación durante 120 minutos u 8 ciclos de congelación/descongelación, con relación a la actividad del mismo anticuerpo antes de la agitación o congelación/descongelación, respectivamente.

58. La formulación farmacéutica líquida estable de la reivindicación 1 que comprende:

(a) al menos un anticuerpo que se une específicamente a EBOV, en donde el al menos un anticuerpo comprende un par de secuencias de aminoácidos de región variable de cadena pesada/región variable de cadena ligera (HCVR/LCVR) seleccionado del grupo que consiste en (i) SEQ ID NO: 2/10, (ii) SEQ ID NO: 20/28 y (iii) SEQ ID NO: 38/46, y en donde el anticuerpo total comprende 50 mg/ml $\pm$ 7,5 mg/ml,

(b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina, pH 6,0 $\pm$ 0,3,

(c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato 80, y

(d) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa; en donde:

(i) al menos 96 % del anticuerpo es la especie nativa después de 12 meses a 5 °C;

(ii) al menos 97 % del anticuerpo es la especie nativa después de 120 minutos de agitación; o

(iii) al menos 97 % del anticuerpo es la especie nativa después de 8 ciclos de congelación y descongelación.

59. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 58 que consiste en: (a) 50 mg/ml $\pm$ 7,5 mg/ml de anticuerpo total, (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina, (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato 80 y (d) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa, en agua a pH 6,0 $\pm$ 0,3.

60. La formulación farmacéutica líquida estable de la reivindicación 1 que comprende:

(a) al menos dos anticuerpos que se unen específicamente a EBOV, en donde los al menos dos anticuerpos comprenden un par de secuencias de aminoácidos de región variable de cadena pesada/región variable de cadena ligera (HCVR/LCVR) seleccionado del grupo que consiste en (i) SEQ ID NO: 2/10, (ii) SEQ ID NO: 20/28 y (iii) SEQ ID NO: 38/46, y en donde la concentración del anticuerpo total es 50 mg/ml $\pm$ 7,5 mg/ml,

(b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina, pH 6,0 $\pm$ 0,3,

(c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato 80, y

(d) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa; en donde:

(i) al menos 96 % del anticuerpo es la especie nativa después de 12 meses a 5 °C;

(ii) al menos 97 % del anticuerpo es la especie nativa después de 120 minutos de agitación; y

(iii) al menos 97 % del anticuerpo es la especie nativa después de 8 ciclos de congelación y descongelación.

61. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 60 que consiste en: (a) 50 mg/ml $\pm$ 7,5 mg/ml de anticuerpo total, (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina, (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato 80 y (d) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa, en agua a pH 6,0 $\pm$ 0,3.

62. Una formulación farmacéutica líquida estable de la reivindicación 1, que comprende:

(a) una combinación de tres anticuerpos a una concentración del anticuerpo total de 50 mg/ml $\pm$ 7,5 mg/ml,

(b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina, pH 6,0 $\pm$ 0,3,

(c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato 80, y

(d) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa; en donde:

(i) al menos 96 % del anticuerpo es la especie nativa después de 12 meses a 5 °C;

(ii) al menos 97 % del anticuerpo es la especie nativa después de 120 minutos de agitación; y

(iii) al menos 97 % del anticuerpo es la especie nativa después de 8 ciclos de congelación y descongelación.

63. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 62 que consiste en: (a) 50 mg/ml $\pm$ 7,5 mg/ml de anticuerpo total, (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina, (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato 80 y (d) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa, en agua a pH 6,0 $\pm$ 0,3.

64. Una formulación líquida estable de la reivindicación 1 que comprende:

(a) al menos un anticuerpo a una concentración del anticuerpo total de 100 mg/ml $\pm$ 15 mg/ml,

(b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina, pH 6,0 $\pm$ 0,3,

(c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato 80, y

(d) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa; en donde:

(i) al menos 96 % del anticuerpo es la especie nativa después de 12 meses a 5 °C;

(ii) al menos 97 % del anticuerpo es la especie nativa después de 120 minutos de agitación; y

(iii) al menos 97 % del anticuerpo es la especie nativa después de 8 ciclos de congelación y descongelación.

65. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 64 que consiste en: (a) 100 mg/ml $\pm$ 15 mg/ml de anticuerpo total, (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina, (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato 80 y (d) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa, en agua a pH 6,0 $\pm$ 0,3.

66. La formulación farmacéutica líquida estable de la reivindicación 1 que comprende:

(a) al menos dos a una concentración del anticuerpo total de 100 mg/ml $\pm$ 15 mg/ml,

(b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina, pH 6,0 $\pm$ 0,3,

(c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato 80, y

(d) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa; en donde:

(i) al menos 96 % del anticuerpo es la especie nativa después de 12 meses a 5 °C;

(ii) al menos 97 % del anticuerpo es la especie nativa después de 120 minutos de agitación; y

(iii) al menos 97 % del anticuerpo es la especie nativa después de 8 ciclos de congelación y descongelación.

67. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 66 que consiste en: (a) 100 mg/ml $\pm$ 15 mg/ml de anticuerpo total, (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina, (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato 80 y (d) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa, en agua a pH 6,0 $\pm$ 0,3.

68. La formulación farmacéutica líquida estable de la reivindicación 1 que comprende:

(a) una combinación de tres anticuerpos a una concentración del anticuerpo total de 100 mg/ml $\pm$ 15 mg/ml,

(b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina, pH 6,0 $\pm$ 0,3,

(c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato 80, y

(d) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa; en donde:

(i) al menos 96 % del anticuerpo es la especie nativa después de 12 meses a 5 °C;

(ii) al menos 97 % del anticuerpo es la especie nativa después de 120 minutos de agitación; y

(iii) al menos 97 % del anticuerpo es la especie nativa después de 8 ciclos de congelación y descongelación.

69. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 68 que consiste en: (a) 100 mg/ml $\pm$ 15 mg/ml de anticuerpo total, (b) 10 mM $\pm$ 2 mM de amortiguador de histidina, (c) 0,1 % $\pm$ 0,05 % p/v de polisorbato 80 y (d) 10 % $\pm$ 2 % p/v de sacarosa, en agua a pH 6,0 $\pm$ 0,3.

70. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, en donde el anticuerpo comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 4, una HCDR2 de SEQ ID NO: 6, una HCDR3 de SEQ ID NO: 8, una LCDR1 de SEQ ID NO: 12, una LCDR2 de SEQ ID NO: 14 y una LCDR3 de SEQ ID NO: 16.

71. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 70, en donde el anticuerpo comprende una HCVR de SEQ ID NO: 2 y una LCVR de SEQ ID NO: 10.

72. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, en donde el anticuerpo comprende una HCVR que tiene 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 2.

73. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, en donde el anticuerpo comprende una LCVR que tiene 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 10.

74. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, en donde el anticuerpo comprende una HCVR que tiene 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 2 y una LCVR que tiene 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 10.

75. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17.

76. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18.

77. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada/cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 17/18.

78. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, en donde el anticuerpo comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 22, una HCDR2 de SEQ ID NO: 24, una HCDR3 de SEQ ID NO: 26, una LCDR1 de SEQ ID NO: 30, una LCDR2 de SEQ ID NO: 32 y una LCDR3 de SEQ ID NO: 34.

79. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 78, en donde el anticuerpo comprende una HCVR de SEQ ID NO: 20 y una LCVR de SEQ ID NO: 28.

80. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, en donde el anticuerpo comprende una HCVR que tiene 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 20.

81. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, en donde el anticuerpo comprende una LCVR que tiene 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 28.

82. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, en donde el anticuerpo comprende una HCVR que tiene 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 20 y una LCVR que tiene 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 28.

83. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35.

84. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36.

85. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada/cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 35/36.

86. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, en donde el anticuerpo comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 40, una HCDR2 de SEQ ID NO: 42, una HCDR3 de SEQ ID NO: 44, una LCDR1 de SEQ ID NO: 48, una LCDR2 de SEQ ID NO: 50 y una LCDR3 de SEQ ID NO: 52.

87. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 86, en donde el anticuerpo comprende una HCVR de SEQ ID NO: 38 y una LCVR de SEQ ID NO: 46.

88. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, en donde el anticuerpo comprende una HCVR que tiene 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 38.

89. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, en donde el anticuerpo comprende una LCVR que tiene 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 46.

90. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, en donde el anticuerpo comprende una HCVR que tiene 90 % de identidad

de secuencia con la SEQ ID NO: 38 y una LCVR que tiene 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 46.

91. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53.

92. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54.

93. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada/cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 53/54.

94. Una formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 33, en donde dicha formulación está contenida en un contenedor.

95. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 94, en donde el contenedor es un vial.

96. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 95, en donde el vial es un vial de vidrio transparente tipo 1 de 10 ml.

97. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 94, en donde el contenedor es una jeringa.

98. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 97, en donde la jeringa es de vidrio con bajo contenido de tungsteno.

99. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 94, en donde el contenedor es una jeringa precargada.

100. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 99, contenida en un autoinyector.

101. Un kit que comprende la formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 33, un contenedor e instrucciones.

102. El kit de acuerdo con la reivindicación 101, en donde el contenedor es un vial de vidrio.

103. El kit de acuerdo con la reivindicación 101, en donde el contenedor es una jeringa precargada.

104. El kit de acuerdo con la reivindicación 101, en donde el contenedor es un autoinyector.

105. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende (i)+(ii)+(iii) en una relación de 1:1:1.

106. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, formulada para administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea, administración intraperitoneal, administración percutánea, administración por mucosas, administración nasal, administración pulmonar o administración oral.

107. Una formulación estable de fármacos líquidos que comprende a:

(a) sacarosa a una concentración del $10\% \pm 2\%$ en p/v;

(b) un amortiguador que comprende histidina a una concentración inferior a $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$;

(c) un cosolvente orgánico compuesto por polisorbato a una concentración inferior al $0,2\% \pm 0,1\%$ w/v; y

(d) un primer anticuerpo compuesto por tres CDRs de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDRs de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidos en el par de secuencias de aminoácidos HCVR/LCVR de las SEQ ID NOs: 2/10;

un segundo anticuerpo compuesto por tres CDRs de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDRs de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidos en el par de secuencias de aminoácidos HCVR/LCVR de las SEQ ID NOs: 20/28, y

un tercer anticuerpo compuesto por tres CDRs de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDRs de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidos en el par de secuencias de aminoácidos HCVR/LCVR de las SEQ ID NOs: 38/46,

en donde la concentración de cada uno de los primeros anticuerpos, segundos y terceros anticuerpos en la formulación va de 10 mg/ml $\pm$ 0,75 mg/ml a 40 mg/ $\pm$ ml 7,5 mg/ml;

en donde la formulación tiene un pH de 6,0 $\pm$ 0,3.

108. La formulación farmacéutica de la reivindicación 107, en donde la concentración de cada uno de los primeros anticuerpos, segundos y terceros es de 16,67 mg/ml $\pm$ 1,25 mg/ml.

109. La formulación farmacéutica de la reivindicación 107, en la que la concentración de cada uno de los primeros anticuerpos, segundos y terceros es de 33,33 mg/ml $\pm$ 2,5 mg/ml.

110. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 107-109, que comprende que además comprende el monoclóridato de L-histidina monohidratado a una concentración de no más de 25 mM $\pm$ 5 mM.

111. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 107-109, en donde el primer anticuerpo comprende un HCDR1 de la SEQ ID NO:4, un HCDR2 de la SEQ ID NO:6, un HCDR3 de la SEQ ID NO:8, un LCDR1 de la SEQ ID NO:12, un LCDR2 de la SEQ ID NO:14 y un LCDR3 de la SEQ ID NO: 16.

112. La formulación farmacéutica de la reivindicación 111, en donde el primer anticuerpo comprende un HCVR de la SEQ ID NO:2 y un LCVR de la SEQ ID NO:10.

113. La formulación farmacéutica de la reivindicación 111, en donde el primer anticuerpo comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO:17 y una cadena ligera de la SEQ ID NO: 18

114. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 107-109, en donde el segundo anticuerpo comprende un HCDR1 de la SEQ ID NO:22, un HCDR2 de la SEQ ID NO:24, un HCDR3 de la SEQ ID NO:26, un LCDR1 de la SEQ ID NO:30, un LCDR2 de la SEQ ID NO: 32 y un LCDR3 de la SEQ ID NO: 34.

115. La formulación farmacéutica de la reivindicación 114, en donde el segundo anticuerpo comprende un HCVR de la SEQ ID NO:20 y un LCVR de la SEQ ID NO:28.

116. La formulación farmacéutica de la reivindicación 114, en donde el segundo anticuerpo comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO:35 y una cadena ligera de la SEQ ID NO:36.

117. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 107-109, en donde el tercer anticuerpo comprende un HCDR1 de la SEQ ID NO:40, un HCDR2 de la SEQ ID NO:42, un HCDR3 de la SEQ ID NO:44, un LCDR1 de la SEQ ID NO:48, un LCDR2 de la SEQ ID NO:50 y un LCDR3 de la SEQ ID NO: 52.

118. La formulación farmacéutica de la reivindicación 117, en donde el tercer anticuerpo comprende un HCVR de la SEQ ID NO:38 y un LCVR de la SEQ ID NO:46.

119. La formulación farmacéutica de la reivindicación 117, en donde el tercer anticuerpo comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO:53 y una cadena ligera de la SEQ ID NO:54.

120. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 107-109, en la que dicha formulación está contenida en un contenedor.

121. La formulación farmacéutica de la reivindicación 120, en donde el contenedor es un vial y el volumen total de la formulación farmacéutica contenida en cada vial es de 14,5 ml $\pm$ 0,5 ml.

122. La formulación farmacéutica de la reivindicación 121, en donde la formulación farmacéutica contenida en cada vial comprende 0,74 mg/ml $\pm$ 0,05 mg/ml de L-histidina, 1,09 mg/ml $\pm$ 0,05 mg/ml de monoclóridato de L-histidina monohidratado, 1 mg/ml $\pm$ 0,05 mg/ml de polisorbato 80, 100 mg/ml $\pm$ 5 mg/ml de sacarosa y agua.

123. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 107-109, formulada para administración intravenosa.

124. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 107-109, en la que el primer anticuerpo, el segundo y el tercer anticuerpo de la formulación están en una relación 1:1:1.

125. La formulación farmacéutica de la reivindicación 123, en donde la formulación se diluye en bolsas intravenosas (IV) de PVC que contienen 0,9% de cloruro de sodio, 5% de dextrosa o Ringer lactado antes de la administración intravenosa.

126. La formulación farmacéutica de la reivindicación 125, en donde la concentración final de cada uno de los primeros anticuerpos, segundos y terceros anticuerpos tras la dilución está entre unos 2 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml.

127. Una formulación farmacéutica líquida estable con un volumen de 14,5 ml que comprende a:

- (a) 16,67 mg/ml de un primer anticuerpo que comprende un HCDR1 de la SEQ ID NO:4, un HCDR2 de la SEQ ID NO:6, un HCDR3 de la SEQ ID NO:8, un LCDR1 de la SEQ ID NO:12, un LCDR2 de la SEQ ID NO: 14 y un LCDR3 de la SEQ ID NO: 16,
- (b) 16,67 mg/ml de un segundo anticuerpo que comprende un HCDR1 de la SEQ ID NO: 22, un HCDR2 de la SEQ ID NO: 24, un HCDR3 de SEQ ID NO: 26, un LCDR1 de SEQ ID NO: 30, un LCDR2 de SEQ ID 32 y un LCDR3 de SEQ ID NO: 34,
- (c) 16,67 mg/ml de un tercer anticuerpo que comprende un HCDR1 de la SEQ ID NO: 40, un HCDR2 de la SEQ ID NO :42, un HCDR3 de la SEQ ID NO: 44, un LCDR1 de la SEQ ID NO: 48, un LCDR2 de la SEQ ID NO: 50 y un LCDR3 de la SEQ ID NO 52,
- (d) sacarosa con una concentración del 0% al 20% $\pm$ 4% en p/v;
- (e) un amortiguador que comprende histidina a una concentración de 5 mM $\pm$ 1 mM a 20 mM $\pm$ 4 mM; y
- (f) un cosolvente orgánico que comprende polisorbato 80 a una concentración del 0,01% $\pm$ 0,005% al 0,5% $\pm$ 0,25% en p/v.

128. La formulación estable de fármacos líquidos de la reivindicación 127, en donde
el primer anticuerpo comprende un HCVR de la SEQ ID NO:2 y un LCVR de la SEQ ID NO:10,
el segundo anticuerpo comprende un HCVR de la SEQ ID NO:20 y un LCVR de la SEQ ID NO:28,
y el tercer anticuerpo comprende un HCVR de la SEQ ID NO:38 y un LCVR de la SEQ ID NO:46.

129.La formulación estable de fármacos líquidos de la reivindicación 127, en la que

el primer anticuerpo comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 17 y una cadena ligera de la SEQ ID NO:18,
el segundo anticuerpo comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO:35 y una cadena ligera de la SEQ ID NO:36; y
el tercer anticuerpo comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO:53 y una cadena ligera de la SEQ ID NO:54.

130.La formulación estable de fármacos líquidos de cualquiera de las reivindicaciones 127-129, que comprende, además:

- (d) 0,74 mg/ml de L-histidina,
 - (e) 1,09 mg/ml de monoclóridato de L-histidina monohidratado,
 - (f) 1 mg/ml de polisorbato 80,
 - (g) 100 mg/ml de sacarosa, y
 - (h) agua;
- en la que la formulación tiene un pH de 6,0.

131.Una formulación farmacéutica líquida estable con un volumen de 14,5 ml que comprende a:

- (a) 33,33 mg/ml de un primer anticuerpo que comprende un HCDR1 de la SEQ ID NO:4, un HCDR2 de la SEQ ID NO: 6, un HCDR3 de la SEQ ID NO:8, un LCDR1 de la SEQ ID NO:12, un LCDR2 de la SEQ ID NO:14 y un LCDR3 de la SEQ ID NO:16,
- (b) 33,33 mg/ml de un segundo anticuerpo que comprende un HCDR1 de la SEQ ID NO:22, un HCDR2 de la SEQ ID NO:24, un HCDR3 de la SEQ ID NO: 26, un LCDR1 de la SEQ ID NO:30, un LCDR2 de la SEQ ID NO:32 y un LCDR3 de la SEQ ID NO:34,
- (c) 33,33 mg/ml de un tercer anticuerpo que comprende un HCDR1 de la SEQ ID NO:40, un HCDR2 de la SEQ ID NO: 42, un HCDR3 de la SEQ ID NO:44, un LCDR1 de la SEQ ID NO:48, un LCDR2 de la SEQ ID NO:50 y un LCDR3 de la SEQ ID NO:52,
- (d) sacarosa con una concentración del 0% al 20% $\pm$ 4% en p/v;
- (e) un amortiguador que comprende histidina a una concentración de 5 mM $\pm$ 1 mM a 20 mM $\pm$ 4 mM; y
- (f) un cosolvente orgánico que comprende polisorbato 80 a una concentración del 0,01% $\pm$ 0,005% al 0,5% $\pm$ 0,25% en p/v.

132.La formulación estable de fármacos líquidos de la reivindicación 131, en donde

el primer anticuerpo comprende un HCVR de la SEQ ID NO:2 y un LCVR de la SEQ ID NO:10;
el segundo anticuerpo comprende un HCVR de la SEQ ID NO:20 y un LCVR de la SEQ ID NO:28,
y el tercer anticuerpo comprende un HCVR de la SEQ ID NO:38 y un LCVR de la SEQ ID NO:46.

133. La formulación estable de fármacos líquidos de la reivindicación 131, en donde

el primer anticuerpo comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO:17 y una cadena ligera de la SEQ ID NO:18;
el segundo anticuerpo comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO:35 y una cadena ligera de la SEQ ID NO:36; y
el tercer anticuerpo comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO:53 y una cadena ligera de la SEQ ID NO:54.

134. La formulación estable de fármacos líquidos de cualquiera de las reivindicaciones 131-133, que comprende, además:

- (d) 0,74 mg/ml de L-histidina,
- (e) 1,09 mg/ml de monohidrato de L-histidina monohidratado,
- (f) 1 mg/ml de polisorbato 80,
- (g) 100 mg/ml de sacarosa, y
- (h) agua;

en la que la formulación tiene un pH de 6,0.



**Superintendencia de
Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2022/0010254

Recibo: 26-225458

Fecha: 02/02/2026

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 1219191

CUS: 30193877

Patente PCT

FORMULACIÓN DE ANTICUERPOS ESTABLE

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
2	50005-01-02	REIVINDICACION MODELO DE UTILIDAD (A PARTIR DE LA UNDECIMA REIVINDICACION DCT. LINEA)	99	\$ 59,000	\$ 5,841,000
3	50005-01-02	REIVINDICACION MODELO DE UTILIDAD (A PARTIR DE LA UNDECIMA REIVINDICACION DCT. LINEA)	25	\$ 59,000	\$ 1,475,000
TOTAL					\$ 7,552,500