

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8076 de 26 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009693

Señores
CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMULACIÓN ESTABLE Y DE ALTA CONCENTRACIÓN DEL ANTICUERPO NIMOTUZUMAB”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/CU2020/050007.
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 10 de diciembre de 2020.
PRIORIDAD: CU, CU-2019-0104, 17 de diciembre de 2019.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de contar con una formulación estable y altamente concentrada del anticuerpo monoclonal humanizado nimotuzumab que permita su administración por vías subcutánea (SC) o intramuscular (IM), a fin de facilitar su uso en tratamientos crónicos del cáncer sin requerir la presencia del paciente en un centro hospitalario, superando además las limitaciones inherentes a la administración intravenosa como los largos tiempos de infusión, necesidad de personal calificado y riesgo de infecciones.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea formulaciones farmacéuticas líquidas o liofilizadas de nimotuzumab con concentraciones entre 100 y 210 mg/mL, que incorporan combinaciones específicas de excipientes (sustancia tampón, surfactante, aminoácidos y opcionalmente un carbohidrato).

2. Reivindicaciones estudiadas

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486.

Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 10 del radicado N° NC2022/0001879 del 11 de julio de 2022.

3. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

Oficio N° 8076 de 26 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009693

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de la reivindicación 10 no es patentable, toda vez que, reclama *“Un método de tratamiento a un paciente que lo necesite que comprende la administración de las formulaciones farmacéuticas de las reivindicaciones 1-8 en una dosis entre 200 mg/70kg - 400 mg/70kg por vía subcutánea (...)”*.

4. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia la reivindicación 9 no se considera patentable, teniendo en cuenta que reclama un uso, cuando menciona que *“Uso de la formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en el tratamiento del cáncer”*.

5. De la solicitud de patente

5.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)”

Esta oficina informa que, la reivindicación 1 no es clara porque se refiere a la siguiente frase *“Una formulación farmacéutica altamente concentrada y estable del anticuerpo monoclonal (AcM) nimotuzumab (...)”*, la cual es un resultado a alcanzar y no define a la composición, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere retirar dicha frase en relación a la estabilidad o la concentración y dejar únicamente las características estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Esta oficina informa que, la reivindicación 1 no es clara porque presenta un error de redacción en el término: *“un surfante”*. Se recomienda corregir el error de redacción de la reivindicación en cuestión.

Esta oficina informa que, la reivindicación 1 no es clara porque incluye la expresión *“(…) opcionalmente un carbohidrato como estabilizante en un rango entre 2 y 6% (...)”*, la cual genera ambigüedad en cuanto al alcance de la protección solicitada. En particular, no es posible determinar si el término “opcionalmente” aplica a todo el elemento (presencia o ausencia del carbohidrato), o únicamente al rango de concentración indicado. Esta ambigüedad impide al experto en la materia comprender con certeza los límites de la invención reivindicada. Se sugiere reestructurar la redacción para delimitar con claridad si el carbohidrato está presente o no en la composición, y bajo qué condiciones aplica el rango de concentración mencionado.

Oficio N° 8076 de 26 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009693

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 2 a 4 no son claras porque emplean la expresión “se selecciona del grupo que comprende” seguida de una enumeración de componentes unidos mediante la conjunción “y”, lo cual resulta contradictorio. El uso de “se selecciona” implica una elección entre alternativas mutuamente excluyentes, por lo que la redacción con “y” sugiere, incorrectamente, que deben seleccionarse todos los componentes listados, lo cual genera ambigüedad en el alcance de la protección solicitada. Se sugiere modificar la redacción sustituyendo la conjunción “y” por “o” para reflejar adecuadamente la intención de que la selección sea entre uno u otro componente del grupo.

Esta oficina informa que, la reivindicación 8 no es clara porque se refiere únicamente a la siguiente frase “(...) caracterizada por tener una viscosidad $\leq 5cP$ a una concentración de 150 mg/mL”, sin que dicha viscosidad esté adecuadamente relacionada con las características estructurales de la composición. Si bien la viscosidad es un parámetro técnico mensurable, la solicitud no describe de forma clara los elementos técnicos que permiten alcanzar ese valor, como el tipo y concentración de excipientes empleados, ni las condiciones de medición. Esta omisión impide al experto en la materia determinar de manera inequívoca el alcance de la invención y reproducirla con certeza. Se sugiere reemplazar o complementar el parámetro con características técnicas esenciales, estructurales o funcionales que permitan definir la invención de forma clara.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 17 de diciembre de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2011080209	“Novel antibody formulation”	07 de julio de 2011
D2	CN107898756	“High-concentration nimotuzumab preparation for subcutaneous or intramuscular injection and preparation method and application thereof”	13 de abril de 2018

D1¹ divulga una formulación farmacéutica de un anticuerpo contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un proceso para la preparación y usos de la formulación (Resumen).

D2² divulga una preparación de nimotuzumab de alta concentración para inyección subcutánea o intramuscular, así como su método de preparación y aplicación. Dicha preparación comprende los siguientes componentes: 15-150 mg/ml de nimotuzumab, 150-20 000 UI/ml de hialuronidasa, 10-100 mM de agente tampón, 5-200 mM de agente estabilizante y 0,01-0,1 % (p/v) de tensioactivo no iónico (Resumen).

¹ <https://patentimages.storage.googleapis.com/56/fc/ec/d55d9bf242a6a8/WO2011080209A2.pdf>
² <https://patentimages.storage.googleapis.com/21/78/c4/310a267e1006a2/CN107898756B.pdf>



Oficio N° 8076 de 26 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009693

7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

7.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2022/0002000 del 11 de julio de 2022) refiere a: *“Una formulación farmacéutica altamente concentrada y estable del anticuerpo monoclonal (AcM) nimotuzumab caracterizada porque comprende (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una formulación farmacéutica altamente concentrada y estable del anticuerpo monoclonal (AcM) nimotuzumab caracterizada porque comprende	Una formulación farmacéutica que comprende (Reiv. 1) Los anticuerpos anti-EGFR de clase IgG ejemplares útiles en la formulación incluyen nimotuzumab (Pág. 1, lín. 19-25)	La formulación de nimotuzumab comprende los siguientes ingredientes (Reiv. 1)
a) El AcM nimotuzumab en un rango de concentración entre 100 y 210 mg/mL	1 a 200 mg/ml de un anticuerpo anti-EGFR de clase IgG (Reiv. 1)	nimotuzumab es de 30 a 100 mg/ml (Reiv. 2) 100 mg/mL de nimotuzumab (Pág. 8, párr. [0059], Ej. 3)
b) una sustancia tampón en un rango entre 5 y 30 mM, proporcionando un valor de pH de 6.5 ± 0.5,	1 a 100 mM de un agente tampón (Reiv. 1) el agente tampón proporciona un pH de 5,0 a 6,0 (Reiv. 5)	Buffer: 10-100 mM y El valor de pH de la preparación de nimotuzumab es 6,5 ± 0,5 el tampón es fosfato, citrato, sal de histidina u otro sistema tampón para inyección humana (Reiv. 1 y 2) 20 mM de tampón fosfato (pH 7,0) (Pág. 8, párr. [0059], Ej. 3)
c) un surfante en un rango entre 0.02 y 0.06 %	0,001 a 1% (p/v) de un surfactante (Reiv. 1)	Tensioactivo no iónico = 0.01-0.1% (Reiv. 1) 0,05 % de polisorbato 20 (Pág. 8, párr. [0059], Ej. 3)
d) un aminoácido o una mezcla de ellos en un rango entre 30 y 150mM	el segundo estabilizador metionina está en una concentración de 5 a 25 mM (Reiv. 11)	Histidina (Reiv. 4)
e) opcionalmente un carbohidrato como estabilizante en un rango entre 2 y 6 %	120 a 300 mM de al menos un estabilizador, seleccionado entre sacarosa (Reiv. 12)	Estabilizador: 5-200 mM (sacarosa o trehalosa) (Reiv. 1 y 6) sacarosa 5 mM (Pág. 10, párr. [0079], Ej. 5)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo monoclonal anti-EGFR de clase IgG, junto con un agente tampón, un surfactante, al menos un estabilizante y un pH ajustado, destinada a formulaciones



Oficio N° 8076 de 26 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009693

líquidas o liofilizadas para administración subcutánea o intramuscular (Pág. 1, lín. 1–10; Reiv. 1).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1, consiste en seleccionar rangos específicos de concentración para los excipientes, específicamente del tampón, surfactante, aminoácido y carbohidrato estabilizante.

No hay evidencia de que seleccionar específicamente esos rangos proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la estabilidad del anticuerpo a altas concentraciones ya había sido prevista en dicho documento. Por ejemplo, D1 reporta formulaciones de anticuerpos en combinación con 240 mM de sacarosa y 10 mM de metionina, con alta estabilidad térmica y físico-química durante 74 semanas (Pág. 20, Formulación A y B), y no muestra ninguna mejora significativa de estabilidad o reducción de partículas visible al variar las concentraciones dentro de los rangos que ahora se reclaman.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de formular una composición alternativa?

Sin embargo, el seleccionar rangos intermedios para tampón, surfactante, aminoácido o carbohidrato ya está divulgado en D2, que se refiere a una preparación de nimotuzumab de alta concentración combinando nimotuzumab con hialuronidasa, un tensioactivo no iónico, un tampón y un estabilizante, de modo que la preparación obtenida es adecuada para inyección subcutánea o intramuscular cuando contiene nimotuzumab de alta concentración. En particular, D2 enseña formulaciones de nimotuzumab con tampones fosfato de 15–20 mM, ajustados a pH 6.5–7.0 (Pág. 8, párr. [0059], Ej. 3 y 4); tensioactivos no iónicos como polisorbato 20 en concentraciones de 0.05 a 0.1% (Reiv. 1, pág. 8); y estabilizantes como sacarosa o trehalosa entre 5 y 200 mM (Reiv. 6, Reiv. 10, Pág. 10, Ej. 5). Además, D2 indica expresamente que el tampón puede ser de tipo fosfato, citrato o aminoácido, incluyendo histidina (Reiv. 4).

D1 también enseña que los tampones se utilizan en una concentración de 10 y 50 mM, más preferiblemente 20 mM (Pág. 10, lín. 10–15), surfactantes como polisorbato 20 u 80, en un rango preferido de 0.02 a 0.05% (Pág. 10, lín. 20–22), metionina como segundo estabilizante entre 5 y 25 mM, preferiblemente 10 mM (Pág. 11, lín. 6–10), sacarosa entre 100 a 300 mM, preferiblemente 240 mM (Pág. 8, lín. 30 – Pág. 9, lín. 5).

Además, es de conocimiento general que en formulaciones de anticuerpos monoclonales a concentraciones elevadas (130–200 mg/mL) requieren ajustes en componentes de formulación como buffers, azúcares, surfactantes y aminoácidos para controlar la viscosidad y viabilizar la administración subcutánea³. Así, la selección de dichos excipientes y sus rangos de concentración forma parte del conocimiento común del experto en la materia.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada especificar los rangos funcionales de los excipientes como los divulgados en D2, sobre la composición de D1, dentro del diseño experimental habitual para formulaciones parenterales de anticuerpos, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

³ Tomar, D. S., Kumar, S., Singh, S. K., Goswami, S., & Li, L. (2016). *Molecular basis of high viscosity in concentrated antibody solutions: Strategies for high concentration drug product development*. *mAbs*, 8(2), 216–228. Recuperado de <https://doi.org/10.1080/19420862.2015.1128606>

Oficio N° 8076 de 26 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009693

Adicionalmente, D1 menciona que la composición puede comprender un anticuerpo IgG anti-EGFR, en combinación con histidina, sacarosa, metionina y polisorbato 20 u 80, en formulación líquida, a pH 5.5 ± 0.3 , y con características de bajo agregado, baja turbidez y estabilidad durante largos períodos (Pág. 12, líneas 1–30; Tabla 1–5). D1 también enseña que, la formulación puede presentarse en forma líquida, liofilizada o reconstituida a partir de una forma liofilizada (Pág. 1, lín. 10-11).

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 2 a 8 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen también de nivel inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2011080209	1 a 8	Nivel inventivo
D2	CN107898756	1 a 8	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 8076 de 26 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009693

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0009693		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/CU2020/050007		10/12/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
17/12/2019				X					
Solicitante									
CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	9	Art. 15	-	Art. 20	10	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 8
Palabras clave utilizadas	NIMOTUZUMAB AND "COMPOSITIONS" AND PD<20191217 AND "BUFFERS" AND METHIONINE AND POLYSORBATE AND SUCROSE AND HISTIDINE AND HIGH AND CONCENTRATION AND LYOPHILIZED AND ANTI-EGFR methionine in compositions of antibodies to reduce viscosity
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 9/08, C07K 16/28, A61K 47/02, A61K 47/18, A61K 47/26, A61K 9/19, A61K 31/198, A61P 1/00

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	WO2019105492	06/06/2019	-	-	A
ISA Patbase	CN107898756	13/04/2018	1 a 8	Reivindicaciones 1 a 4 y Pág. 6 a 10, ejemplos 3 a 5	Y
CNIPA	CN102686241	19/09/2012	-	-	A
	WO2011080209	07/07/2011	1 a 8	Reivindicaciones 1, 5, 11 y 12; Pág. 1, lín. 19-25	Y
JPO Orbit	WO2014039903	13/03/2014	-	-	A
	WO2014036071	06/03/2014	-	-	A
STNext	US20180333493	22/11/2018	-	-	A
Patbase	WO2013063510	02/05/2013	-	-	A
Orbit	WO2011012637	03/02/2011	-	-	A
Google Académico	⁽¹⁾ Tomar, D. S., et al.	08/02/2016	-	-	A
	⁽²⁾ Kemter, K. et al	16/04/2018	-	-	A
	⁽³⁾ Wang, W., et al.	01/2007	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O		⁽¹⁾ Tomar, D. S., Kumar, S., Singh, S. K., Goswami, S., & Li, L. (2016). <i>Molecular basis of high viscosity in concentrated antibody solutions: Strategies for high concentration drug product development.</i> mAbs, 8(2), 216–228. Recuperado de https://doi.org/10.1080/19420862.2015.1128606 ⁽²⁾ Kemter, K., Altrichter, J., Derwand, R., Kriehubert, T., Reinauer, E., & Scholz, M. (2018). Amino Acid-Based Advanced Liquid Formulation Development for Highly Concentrated Therapeutic Antibodies Balances Physical and Chemical Stability and Low Viscosity. <i>Biotechnology Journal</i> , 13(7). Recuperado de https://doi.org/10.1002/biot.201700523			



Oficio N° 8076 de 26 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0009693

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	(3) Wang, W., Singh, S., Zeng, D. L., King, K., & Nema, S. (2007). Antibody structure, instability, and formulation. <i>Journal of Pharmaceutical Sciences</i> , 96(1), 1–26. Recuperado de https://doi.org/10.1002/jps.20727
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: 17/05/2025	