

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10114 de 27 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

Señores
GENNOVA BIOPHARMACEUTICALS LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPOSICIÓN OFTÁLMICA DE BEVACIZUMAB”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IN2020/050677
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 31 de julio de 2020.
PRIORIDAD: IN, 201921017385, 01 de agosto 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. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 04 de noviembre de 2022 bajo el número NC2022/0015909, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de contar con una composición oftálmica de bevacizumab que sea segura, no tóxica y eficaz para su administración intravítrea, la cual supere las limitaciones del estado de la técnica relacionadas con la estabilidad reducida, la contaminación microbiana, la presencia de endotoxinas y partículas subvisibles, así como los riesgos de dosificación incorrecta y efectos adversos como la endoftalmitis, inflamación intraocular y variabilidad en la eficacia terapéutica. Estos problemas derivan del reenvasado manual desde viales intravenosos, de la falta de estándares oftálmicos apropiados y de la ausencia de dispositivos de administración estandarizados y controlados.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una composición oftálmica de bevacizumab con bajos niveles de endotoxinas bacterianas, agregados y partículas subvisibles, formulada como una solución homogénea en una jeringa precargada de un solo uso.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 04 de noviembre de 2022 bajo el radicado N° NC2022/0015909.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

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

Oficio N° 10114 de 27 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

"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, las reivindicaciones 1 y 5 no son claras porque se refieren a las siguientes expresiones: *"(...) en donde los límites del ensayo de endotoxina bacteriana (BET) están en el intervalo de 0.001 a 0.4 EU/mg y preferentemente en el intervalo de 0.001 a 0.2 EU/mg y con mayor preferencia en el intervalo de 0.001 a 0.16 EU/mg"; y "(...) la composición tiene un agregado de 0.1 a 5 %, con mayor preferencia de 0.1 a 4 % y con la máxima preferencia de 0.1 a 3.5 % durante un período de 2 a 3 años, preferentemente de 2 a 2.5 años, con la máxima preferencia de 2 años"*, las cuales indican resultados a alcanzar y emplean términos no limitativos, lo cual impide delimitar el alcance de las reivindicaciones. Estas expresiones no definen características técnicas esenciales del producto, sino que incluyen objetivos deseables cuya obtención dependería de múltiples alternativas técnicas, presentes o futuras, no descritas en la solicitud. Particularmente, no se indican las características estructurales o funcionales que garantizan el nivel de endotoxinas, la estabilidad o permanencia del agregado dentro del rango señalado a lo largo del tiempo. Se sugiere reemplazar dichas expresiones por características técnicas estructurales o funcionales que permitan alcanzar dichos efectos (como agentes estabilizantes, condiciones de formulación, concentraciones específicas, etc.).

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1, 3 y 7 a 10 no son claras porque las expresiones: *"preferentemente"*, *"con mayor preferencia"*, *"con la máxima preferencia"* no son limitativas, ya que hacen opcionales las características que las siguen y no limitan el alcance de la reivindicación. Se sugiere trasladar dichas características opcionales o preferentes a una o más reivindicaciones dependientes, eliminando estos calificativos de la reivindicación principal o formulando versiones alternativas que definan explícitamente dichas variantes como reivindicaciones adicionales.

Esta oficina informa que, la reivindicación 2 no es clara porque incluye la expresión *"cultivar las células de bevacizumab"*, la cual es técnicamente incorrecta, ya que bevacizumab es una proteína y no una célula. La redacción resulta ambigua y debe referirse a células que expresen determinada proteína. Se sugiere corregir la expresión por un término técnicamente adecuado y que tenga sustento en la descripción.

Esta oficina informa que, el producto de la reivindicación 5 está definido por su proceso de fabricación; sin embargo, un producto solo puede definirse de esta manera cuando es nuevo e inventivo y no es posible definirlo mediante sus características técnicas esenciales. Dado que una composición oftálmica es posible definirse por sus componentes y la proporción de los mismos, se sugiere replantear dicha reivindicación.

Esta oficina informa que, la reivindicación 11 no es clara porque indica el uso que puede darse al producto reivindicado *"(...) administrada como dosis predeterminada en forma de un vial, un cartucho o una pluma o una jeringa precargada, preferentemente una jeringa precargada, preferentemente una jeringa precargada de un solo uso (...) con una dosis de 50 microL"*, lo cual no constituye una característica técnica que defina estructuralmente a la invención. Además, las referencias a la administración y a la dosis, pueden conllevar a que se entienda como método de tratamiento. Se sugiere reformular la reivindicación eliminando las referencias al uso o métodos, redirigiendo el enfoque a las características técnicas y estructurales de la forma farmacéutica o del dispositivo de administración, sin aludir a su modo de uso clínico; so pena de que estas reivindicaciones

Oficio N° 10114 de 27 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

sean consideradas como un método de tratamiento y por lo tanto no patentable, de acuerdo con el Numeral d del Art. 20 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN.

Esta oficina informa que, la reivindicación 12 no es clara porque depende de una reivindicación que protege una composición (reivindicación 11), pero en ella se hace referencia a una jeringa y su administración (inyección por vía intravítrea), lo cual no resulta coherente con el tipo de objeto protegido en la reivindicación de la cual depende. Adicionalmente, hace referencia a un posible uso clínico cuando reclama que, “(...) en donde la inyección se administra por vía intravítrea”, lo cual no es admisible. Se sugiere redefinir esta reivindicación como una independiente o, en su defecto, asegurar que la dependencia sea coherente con el objeto técnico que se desea proteger y que no tenga referencias a usos o métodos de tratamiento.

Esta oficina informa que, la reivindicación 13 no es clara porque no define el kit por sus características técnicas esenciales. En cambio, se limita a enumerar componentes como “(...) una jeringa precargada, una aguja con calibre en el intervalo de calibre 29 a 34, instrucciones para su uso en un empaque tipo burbuja”, lo cual no establece una relación funcional entre los componentes ni especifica proporciones, configuraciones o interacciones que permitan identificar el kit como una unidad técnica funcional. Se sugiere definir el kit por sus características esenciales, incluyendo cantidades, proporciones o configuraciones que permitan entenderlo como una unidad funcional para la administración de la composición oftálmica.

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

4.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Particularmente, porque no se revela un kit, sino que se limita a mencionar los compuestos de la solicitud y un contenedor con instrucciones de uso, evidenciándose que no existe una unidad funcional a la que se pueda asociar un efecto técnico, cuando se menciona “(...) un kit que comprende la composición oftálmica de la presente invención en un formato administrable, como una jeringa precargada, un vial o un cartucho, preferentemente una jeringa precargada” (Descripción, Pág. 15, líneas 1-3). Se recuerda que la forma correcta de caracterizar un kit de partes se realiza de la siguiente manera: por los componentes que provienen de preparaciones individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) dirigida a un único propósito o efecto técnico. Por lo tanto, la sola asociación de componentes (o simple agregación) en sí no la convierte en una unidad funcional en la cual una interacción directa, denominada sinergia entre los componentes, es necesaria para el propósito final.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 01 de agosto de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Oficio N° 10114 de 27 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

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

D1¹ divulga una plataforma eficiente para la fabricación y formulación de anticuerpos que proporciona i) un proceso de cultivo celular con una estrategia de alimentación mejorada que resulta en un alto título de anticuerpos de entre 2 g/L y 5 g/L; ii) un proceso de purificación mejorado que muestra un porcentaje óptimo de recuperación, un contenido de monómeros de alta pureza, mínima agregación/formación de partículas y niveles mínimos de impurezas; y iii) una formulación líquida estable de alta concentración con osmolalidad óptima y baja viscosidad en diferentes variaciones de temperatura, sin agregación (Resumen).

D2² divulga a una jeringa, particularmente a una jeringa de pequeño volumen tal como una jeringa adecuada para inyecciones oftálmicas (Resumen).

D3³ divulga un método para purificar una proteína. El método implica obtener una muestra que contiene la proteína, procesarla mediante una resina de cromatografía de captura, inactivar los virus presentes en la muestra y procesarla mediante al menos un filtro de profundidad y una membrana de intercambio iónico (Resumen).

6. 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.

6.1. 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 (NC2022/0015909 del 04 de noviembre de 2022) refiere a: “Una composición oftálmica de Bevacizumab (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

¹ <https://patentimages.storage.googleapis.com/bf/ad/d8/5a1634ab070ae7/WO2018116198A1.pdf>
² <https://patentimages.storage.googleapis.com/eb/b2/2a/37b09393778cd2/WO2014005728A1.pdf>
³ <https://patentimages.storage.googleapis.com/7e/5e/42/b92b677974028d/WO2012051147A1.pdf>



Oficio N° 10114 de 27 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una composición oftálmica de Bevacizumab	Una composición farmacéutica, en la que la proteína de unión a antígeno se selecciona de bevacizumab (Reiv. 86)	Una jeringa precargada que se caracteriza porque el fluido es una solución oftálmica que comprende un antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Reiv. 1) Bevacizumab (Pág. 5, lín. 23)
en donde las partículas son; 1 a 50 partículas ≥10 µm de diámetro por mL, 0 a 5 partículas ≥25 µm de diámetro por mL, y, 0 a 2 partículas ≥ 50 µm de diámetro por mL; y;	Partículas mínimas subvisibles en una formulación con 0,005% p/v de polisorbato 80 ≥2 µm = 20 ≥5 µm = 5 ≥10 µm = 2 ≥25 µm = 0 (Pág. 35-36, Tabla 27)	la solución oftálmica no contiene más de 50 partículas de >10 µm de diámetro por ml 5 partículas de >25 µm de diámetro por ml 2 partículas de >50 µm de diámetro por ml (Pág. 7, lín. 28-32; pág. 8, lín. 1-5)

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 líquida de un anticuerpo monoclonal, en particular Bevacizumab (pág. 6, línea 26), destinada a su administración parenteral y que busca reducir la agregación, mejorar la estabilidad y minimizar las partículas subvisibles durante la formulación y almacenamiento. Se presentan formulaciones que contienen 0.005% de polisorbato 80, resultando en una cantidad de partículas subvisibles de ≥2 µm igual a 20 (pág. 36, Tabla 27).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1, consiste en que la invención especifica rangos numéricos concretos para el tamaño y número de partículas en la formulación oftálmica de Bevacizumab: 1 a 50 partículas ≥10 µm/mL; 0 a 5 partículas ≥25 µm/mL; y 0 a 2 partículas ≥50 µm/mL.

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

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición farmacéutica líquida conocida en D1 con el fin de establecer límites precisos del número de partículas por tamaño (≥10 µm, ≥25 µm y ≥50 µm) para proporcionar una composición alternativa igualmente estable?

Sin embargo, el incluir controles específicos sobre el número de partículas visibles y subvisibles por mL (por ejemplo, no más de 50 partículas ≥10 µm, 5 ≥25 µm y 2 ≥50 µm) para prevenir riesgos clínicos o regulatorios asociados a la vía oftálmica, ya está divulgado en D2, el cual se refiere a una jeringa precargada con una solución oftálmica de bevacizumab, destinada específicamente para inyecciones oftálmicas, en donde la composición no contiene más de: 50 partículas de >10 µm/mL; 5 partículas de >25 µm/mL; y 2 partículas de >50 µm/mL (pág. 7, líneas 28–32; pág. 8, líneas 1–5).



Oficio N° 10114 de 27 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

Además, es de conocimiento general que la estabilidad de las formulaciones oftálmicas de bevacizumab puede mantenerse sin cambios significativos en la presencia de partículas subvisibles durante al menos 6 meses, incluso cuando se almacena en jeringas de policarbonato o polipropileno. Se han demostrado que, bajo condiciones controladas de almacenamiento, no se presentan variaciones significativas en la agregación, el tamaño de partículas ni en la capacidad de unión a VEGF del bevacizumab comparado con el producto original del vial, lo cual sugiere que la inclusión de límites específicos en el tamaño o número de partículas no confiere un beneficio técnico adicional inesperado, sino que responde a criterios regulatorios o prácticos conocidos por el experto en la materia⁴.

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

Adicionalmente, D1 menciona que la formulación de proteína terapéutica comprende al menos una proteína de unión a antígeno, al menos un estabilizador, al menos un agente tampón, al menos un agente de tonicidad y al menos un surfactante; donde el estabilizante se selecciona del grupo que comprende uno o más de los siguientes: sacarosa, sorbitol, trehalosa, manitol, dextrano, inositol, glucosa, fructosa, lactosa, xilosa, manosa, maltosa, rafinosa y combinaciones de los mismos; y su concentración es de aproximadamente el 0,1 % al 2,5 % p/v, (pág. 16, lín. 3-12). La composición comprende un tampón que se selecciona del grupo que comprende uno o más de los siguientes: histidina, arginina, glicina, citrato de sodio, fosfato de sodio, ácido cítrico, HEPES, acetato de potasio, citrato de potasio, fosfato de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, base Tris o Tris-HCl, y combinaciones de los mismos; y que el agente tampón proporciona un pH de aproximadamente 5,5 a 7,5, en una concentración por ejemplo de histidina de 5 mM a 150 mM (pág. 16, lín. 13-23). El surfactante está presente en una concentración de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,2 % (p/v); y se selecciona del grupo que comprende uno o más de polisorbato (p. ej., polisorbato-20 o polisorbato-80) (pág. 17, lín. 1-13). La formulación farmacéutica que comprende de 2 a 80 mg/ml de al menos una proteína de unión a antígeno (Reivindicación 70).

Del mismo modo, D2 menciona que la composición es una jeringa precargada, que comprende un cuerpo de vidrio, un tapón y un émbolo; cuyo volumen de llenado máximo nominal de entre aproximadamente 0,5 ml y aproximadamente 1 ml; y el volumen de dosificación de entre aproximadamente 0,03 ml y aproximadamente 0,05 ml de dicha solución de antagonista del VEGF (Reivindicación 1). También, se divulga un kit que comprende: (i) una jeringa precargada, (ii) una aguja y, opcionalmente, (iii) instrucciones de administración, en el que la aguja es una aguja de calibre 30 x ½ pulgada (Reivindicaciones 31 y 32).

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 5 a 13 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 carece de 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 2 (NC2022/0015909

⁴ Khalili, H., Sharma, G., Froome, A., Khaw, P. T., & Brocchini, S. (2015). Storage stability of bevacizumab in polycarbonate and polypropylene syringes. *Eye*, 29(6), 820–827. Recuperado de <https://www.nature.com/articles/eye201528>

Oficio N° 10114 de 27 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

del 04 de noviembre de 2022) refiere a: “Un proceso para preparar la composición oftálmica como se reivindicó en la reivindicación 1 que comprende las etapas de (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un proceso para preparar la composición oftálmica como se reivindicó en la reivindicación 1 que comprende las etapas de	Método de fabricación de proteína farmacéutica de unión a antígeno con alto rendimiento y mínima agregación, que comprende (Reiv. 1)	Un método para purificar una proteína que comprende (Reiv. 1) en particular para los anticuerpos monoclonales terapéuticos (Pág. 1, párr. [0002]-[0003])
i. cultivar las células de bevacizumab por el método de fermentación continua en células CHO	a) cultivo a gran escala de células de mamíferos que expresan proteína de unión a antígeno en un medio de producción de cultivo celular (Reiv. 1) Células de ovario de hámster chino (CHO) (Reiv. 12)	Cultivo en células de ovario de hámster chino (CHO) en biorreactores de tanque agitado (Pág. 3, párr. [00017])
ii. someter la cosecha libre de células obtenida del cultivo de células CHO a una filtración profunda basada en adsorción para una clarificación adicional	la cosecha de cultivo celular se somete a un proceso de purificación que comprende los siguientes pasos i) cromatografía de afinidad, ii) inactivación viral, iii) cromatografía de intercambio iónico y iv) filtración (Pág. 11, lín. 15-20) Se parte de una carga de cosecha clarificada (Reiv. 24)	la muestra que contiene la proteína puede clarificarse primero mediante cualquier método conocido en la técnica (Pág. 4, párr. [0019]) la muestra puede clarificarse mediante uno o más pasos de filtración profunda (Pág. 4, párr. [00020])
iii. concentrar la muestra de la etapa (ii) mediante el uso de filtración de flujo tangencial de un solo paso	la proteína de unión al antígeno se concentra utilizando filtración de flujo tangencial (TFF) (Reiv. 32)	la muestra puede clarificarse mediante un Membrana de microfiltración o ultrafiltración en modo de filtración de flujo tangencial (FFT). En esta implementación, se puede utilizar cualquier proceso de clarificación por FFT conocido en la técnica (Pág. 4, párr. [00026])
iv. someter la cosecha concentrada de la etapa (iii) a cromatografía de proteína	la inactivación viral del eluido de la cromatografía de proteína A (Reiv. 25)	cromatografía de afinidad de proteína A en la etapa de captura de la invención (Pág. 7, párr. [00032])
v. someter el eluato de la etapa (iv) a inactivación de virus a pH bajo para obtener la muestra con inactivación viral	se logra manteniendo el eluido a un pH de 3,3 - 3,5 (Reiv. 25)	la etapa de inactivación viral puede comprender la inactivación viral a pH bajo (Pág. 8, párr. [00036])
vi. someter la muestra con inactivación viral de la etapa (v) a una cromatografía de intercambio catiónico adicional	Se somete a una cromatografía de intercambio catiónico (Reiv. 26)	Tras el paso de procesamiento combinado, la muestra puede someterse a un paso de pulido intermedio/final. Este paso puede, en una realización, comprender un paso de cromatografía adicional. intercambio catiónico (Pág. 10, párr. [00046])
vii. someter el eluato de la etapa (vi) a cromatografía de intercambio aniónico	Se somete a una cromatografía de intercambio aniónico (Reiv. 28)	intercambio aniónico (Pág. 10, párr. [00046])



Oficio N° 10114 de 27 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

viii. someter el eluato de la etapa (vii) a filtración de reducción de virus para eliminar los virus presentes	eliminación de partículas virales se logra mediante nanofiltración utilizando un filtro retentivo de virus (Reiv. 31)	Tras la etapa de cromatografía de pulido intermedio/final, el grupo de eluidos puede someterse a una etapa de nanofiltración (Pág. 14, párr. [00058])
ix. concentrar y diafiltrar la muestra de la etapa (viii) para obtener el bevacizumab	Diafiltración utilizando tampón diafiltratrón (Reiv. 34)	la nanofiltración puede ir seguida opcionalmente de ultrafiltración/diafiltración (UF/DF) para alcanzar la concentración de fármaco y la condición del tampón deseadas antes del envasado (Pág. 14, párr. [00059])
x. formular la muestra obtenida de la etapa (ix) para lograr la composición de bevacizumab de la presente invención	El método de la reivindicación 1, en el que la formulación de proteína de unión a antígeno estable comprende al menos una proteína de unión a antígeno, al menos un estabilizador, al menos un tampón, al menos un agente de tonicidad y al menos un surfactante (Reiv. 36)	Antes del embotellado, las muestras pueden, en una realización, bombearse a través de un filtro Millipak® 200 de 0,22 µm a recipientes de tereftalato de polietileno glicol (PETG) preesterilizados y libres de pirógenos (Pág. 14-15, párr. [00059])

D1 es considerado el documento más cercano al estado de la técnica respecto al proceso definido en la reivindicación 2, ya que divulga un método de fabricación de una formulación farmacéutica líquida de un anticuerpo monoclonal (Bevacizumab) que incluye: cultivo en células CHO (Rev. 1), clarificación mediante filtración profunda (pág. 24), concentración por filtración de flujo tangencial (Rev. 24), cromatografía de captura por proteína A (Rev. 32), inactivación viral a pH bajo (Rev. 32), cromatografía de intercambio catiónico (Rev. 25), intercambio aniónico (Rev. 26), filtración de reducción viral (Rev. 35), concentración/diafiltración (Rev. 37), y formulación de la muestra purificada (Rev. 34).

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

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

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver la invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el proceso conocido en D1 para proporcionar un proceso de purificación de Bevacizumab alternativo?



Oficio N° 10114 de 27 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

Sin embargo, el incluir en ese orden combinado las etapas (ii) y (iii) dentro del proceso de purificación, ya está divulgado en D3, que se refiere a un proceso para purificar una proteína monoclonal en el que se emplea un sistema de filtración profunda que utiliza mecanismos de adsorción para clarificación adicional (pág. 4, pár. [000017]; pág. 5, pár. [000020]-[000021]) y una filtración tangencial de un solo paso para concentrar la muestra (pág. 5, pár. [000026]). En D3, el uso de filtros X0HC de Millipore y configuración TFF (Tangential Flow Filtration) es explícito como técnica industrial estándar, siendo motivador para una persona experta en la materia al momento de diseñar un proceso robusto para formulaciones oftálmicas estériles y seguras.

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

Adicionalmente, D1 menciona que la inactivación viral del eluido de la cromatografía de proteína A se logra manteniendo el eluido a un pH de 3,3 - 3,5 durante un período de 50 - 100 minutos (Reivindicación 25); que la cromatografía de intercambio catiónico comprende una resina seleccionada del grupo que comprende uno o más del grupo basado en sulfonato, en sulfoetilo, en sulfopropilo, en sulfoisobutilo, en carboximetilo (Reivindicación 26); que la cromatografía de intercambio aniónico comprende una resina seleccionada del grupo que comprende una o más de las siguientes: DEAE celulosa (Reivindicación 28).

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 3 y 4 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 2, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2018116198	1 a 13	Nivel inventivo
D2	WO2014005728	1 y 5 a 13	Nivel inventivo
D3	WO2012051147	2 a 4	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.

Oficio N° 10114 de 27 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

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° 10114 de 27 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0001102		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/IN2020/050677		31/07/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
01/08/2019				X					
Solicitante									
GENNOVA BIOPHARMACEUTICALS LIMITED									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			-

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 13
Palabras clave utilizadas	"BEVACIZUMAB" AND ("COMPOSITION" OR "FORMULATIONS") AND PD<20190801 AND PROCESS AND "PREPARATION" AND "AGGREGATES" AND "PURIFICATION" AND "STABILITY" AND "SYRINGES" AND INTRAVITREAL AND INJECTION AND OCULAR AND TFF PURIFICATION A VEGF bevacizumab endotoxin limits
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 39/00, C07K 16/00

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/AA AA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2022/0012156	25/08/2022	-	-	T
ISA	⁽¹⁾ World Health Organization	13/01/2013	-	-	A
	⁽²⁾ Ricci, F., <i>et al.</i>	16/05/2016	-	-	A
	CN106511997	22/03/2017	-	-	A
ISA Patbase	WO2018116198	28/06/2018	1 a 13	Reivindicaciones 1, 12, 24, 25, 26, 28, 31, 32, 34, 36, 86; Pág. 11, lín. 15-20; Pág. 35-36, Tabla 27	Y
EPO	WO2016120753	04/08/2016	-	-	A
	⁽³⁾ Khalili, H. <i>et al.</i>	27/03/2015	-	-	A
	⁽⁴⁾ Bakri, S. J., <i>et al.</i>	2006	-	-	A
JPO	WO2008134644	06/11/2008	-	-	A
	WO2012051147	19/04/2012	2 a 4	Reivindicación 1; Pág. 1, párr. [0002]-[0003]; Pág. 3, párr. [00017]; Pág. 4, párr. [00020]; Pág. 4, párr. [00026]; Pág. 7, párr. [00032]; Pág. 8, párr. [00036]; Pág. 10, párr. [00046]; Pág. 14, párr. [00058]; Pág. 14, párr. [00059]	Y
	WO2011121559	06/10/2011	-	-	A
	⁽⁵⁾ Millipore	11/2018	-	-	A



Oficio N° 10114 de 27 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

USPTO	WO2014005728	09/01/2014	1 y 5 a 13	Reivindicación 1; Pág. 5, lín. 23; Pág. 7, lín. 28-32; Pág. 8, lín. 1-5	Y
	US20150376271	31/12/2015	-	-	A
	WO2007149334	27/12/2007	-	-	A
Google Académico	(⁶) Yannuzzi, N. A., et al.	01/2015	-	-	A
STNext Orbit	WO2018211517	22/11/2018	-	-	A
Orbit	WO2015004616	15/01/2015	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		(¹) World Health Organization. (2013). <i>Bevacizumab – Ophthalmological Preparations</i>. WHO 19th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Recuperado de https://list.essentialmeds.org/files/trs/Peg0tiQr5EGnZrpKti2wqVXvmUzTEp0oYfy2V63K.pdf (²) Ricci, F., Calabrese, A., De Felici, C., Missiroli, F., Pileri, M., & Regine, F. (2016). A cluster of presumed, noninfectious endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab: long-term follow-up. <i>Digital Journal of Ophthalmology</i>, 22(2), 41–45. Recuperado de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4990085/ (³) Khalili, H., Sharma, G., Froome, A., Khaw, P. T., & Brocchini, S. (2015). Storage stability of bevacizumab in polycarbonate and polypropylene syringes. <i>Eye</i>, 29(6), 820–827. Recuperado de https://www.nature.com/articles/eye201528 (⁴) Bakri, S. J., Snyder, M. R., Pulido, J. S., McCannel, C. A., Weiss, W. T., & Singh, R. J. (2006). <i>Six-month stability of bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing</i>. <i>Retina</i>, 26(5), 519–522. Recuperado de https://doi.org/10.1097/01.iae.0000225354.92444.7a (⁵) Millipore. (2018). <i>Single-pass tangential flow filtration, a versatile application to streamline biomanufacturing</i>. Recuperado de https://www.sigmaaldrich.com/deepweb/assets/sigmaaldrich/marketing/global/documents/351/581/streamline-biop-pellicon-wp2787en-mk.pdf (⁶) Yannuzzi, N. A., Klufas, M. A., Quach, L., et al. (2015). Evaluation of Compounded Bevacizumab Prepared for Intravitreal Injection. <i>JAMA Ophthalmology</i>, 133(1), 32–39. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.3591			
		(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: 26/06/2025			