

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 17890 de 14 de octubre 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 25 de septiembre de 2025 bajo el número NC2025/0013112, 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 25 de septiembre de 2025 bajo el radicado N° NC2025/0013112.

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° 17890 de 14 de octubre 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 2 no son claras porque se refieren a la siguiente expresión: "(...) en donde la composición tiene un agregado de 0.1 a 3.5%, por un periodo de 2", la cual indica un resultado a alcanzar que impide delimitar el alcance de las reivindicaciones. Esta expresión no define características técnicas esenciales del producto, sino que incluye 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 la estabilidad o permanencia del agregado dentro del rango señalado a lo largo del tiempo. Se sugiere eliminar esta expresión de las reivindicaciones.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 3 a 8 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.

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

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.

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

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).

¹ <https://patentimages.storage.googleapis.com/bf/ad/d8/5a1634ab070ae7/WO2018116198A1.pdf>



Oficio N° 17890 de 14 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

D3² 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).

D4³ divulga una composición estable de preparación de anticuerpos monoclonales anti-VEGF, que comprende 25 mg/ml-150 mg/ml de anticuerpo monoclonal anti-VEGF, azúcar, una solución tampón, un surfactante y polivinilpirrolidona. La preparación proporcionada por la invención puede reducir eficazmente la agregación de moléculas de proteína de anticuerpos en altas concentraciones (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 (NC2025/0013112 del 25 de septiembre de 2025) refiere a: *“Una composición oftálmica donde dicha composición comprende Bevacizumab en el rango de entre 24 mg/mL a 26 mg/mL (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D4
Una composición oftálmica donde dicha composición comprende	Una composición farmacéutica, en la que la proteína de unión a antígeno se selecciona de bevacizumab (Reiv. 86)	Una composición de un preparado con actividad Anti-X estable (Reiv. 1)
Bevacizumab en el rango de entre 24 mg/mL a 26 mg/mL	bevacizumab (Reiv. 86) 2 a 80 mg/ml de al menos una proteína de unión a antígeno (Reiv. 70)	el anticuerpo monoclonal anti-VEGF es bevacizumab (Reiv. 9) A una concentración de 25 mg/ml (Reiv. 1)
un tampón que se encuentra en el rango de entre 40mM a 60 mM	Un tampón en una concentración por ejemplo de histidina de 5 mM a 150 mM (pág. 16, lín. 13-23)	Fosfato disódico de hidrógeno anhidro 1,2 mg/mL (Pág. 6-7, Tabla 1)
un sacárido estabilizador que se encuentra en el rango entre 40 mg/mL a 70 mg/mL	Un estabilizante que se selecciona del grupo que comprende uno o más de los siguientes: sacarosa, sorbitol, trehalosa; y su concentración es de 0,1 % al 2,5 % p/v, (pág. 16, lín. 3-12)	Trehalosa 60mg/mL (Pág. 6-7, Tabla 1)
un tensioactivo no iónico que se encuentra en el rango entre 0.2mg/mL a 0.6 mg/mL	Un surfactante está presente en una concentración de 0,001 a 0,2 % (p/v) (pág. 17, lín. 1-13)	Polisorbato 20: 0.4mg/mL (Pág. 6-7, Tabla 1)

² <https://patentimages.storage.googleapis.com/7e/5e/42/b92b677974028d/WO2012051147A1.pdf>

³ <https://patentimages.storage.googleapis.com/13/71/d9/858fd3f4a553d5/CN106511997A.pdf>



Oficio N° 17890 de 14 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

en donde los límites del ensayo de endotoxina bacteriana (BET) están en el intervalo de 0.001 a 0.16 EU/mg	la endotoxina no supera los 0,1 EU/mg de proteína (Reiv. 53)	----
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)	----

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una composición que comprende bevacizumab como agente terapéutico, junto con un tampón, un sacárido estabilizador, un tensioactivo no iónico y demás excipientes compatibles. Estas formulaciones están diseñadas para mejorar la estabilidad, pureza, y recuperación del anticuerpo monoclonal, tal como se ejemplifica con formulaciones de 25 mg/mL de anticuerpo (por ejemplo, VIS513), 25 mM de histidina, 75 mM de arginina, 101 mM de NaCl, 0.02% de polisorbato 80 y una concentración de sacarosa de 0.5% p/v (pág. 28, Tabla 11).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1 consiste en que la solicitud reclama una concentración del sacárido estabilizador en un rango de 40 mg/mL a 70 mg/mL, mientras que D1 enseña el uso de estabilizantes como la sacarosa o trehalosa en una concentración de 0.1 % a 2.5 % p/v, lo cual equivale aproximadamente a un rango de 1 mg/mL a 25 mg/mL (pág. 16, lín. 3-12).

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

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 proporcionar una formulación alternativa que mantenga estabilidad y actividad biológica, incorporando una concentración distinta del sacárido estabilizador?

Sin embargo, el incluir una concentración del estabilizante sacárido dentro del rango de 40 mg/mL a 70 mg/mL ya está divulgado en D4, que se refiere a una composición farmacéutica que contiene anti-VEGF a una concentración de 25 a 150 mg/mL, junto con diversos excipientes, incluyendo trehalosa como estabilizante en una concentración de 60 mg/mL (ver Tabla F5, pág. 8). Esta formulación también incluye tampones, polisorbatos y polímeros como PVP para mejorar la estabilidad proteica. En consecuencia, D4 enseña explícitamente el uso de trehalosa en dicha concentración con el fin de estabilizar proteínas como el bevacizumab en formulaciones líquidas, incluso en condiciones exigentes de almacenamiento, como lo evidencian los estudios de



Oficio N° 17890 de 14 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

estabilidad realizados a 4 °C y 25 °C, que muestran una pureza proteica superior al 98% tras 6 meses (pág. 9, Tabla 6; pág. 10, Tabla 7).

Además, es de conocimiento general que el bevacizumab ya se utilizaba ampliamente en formulaciones para inyección intravítrea a una concentración de 25 mg/mL, tal como se evidencia en estudios clínicos, donde se evaluaron diferentes preparaciones oftálmicas de bevacizumab obtenidas de farmacias de formulación magistral. En dicho estudio también se establece que las preparaciones clínicas utilizadas cumplían con niveles estrictos de endotoxinas, reportando valores inferiores a 0.05 EU por dosis administrada⁴.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una concentración de trehalosa de 60 mg/mL, como la divulgada en D4, en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que 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).

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 5 a 9 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 (NC2025/0013112 del 25 de septiembre de 2025) 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])

⁴ Yannuzzi, N. A., Klufas, M. A., Quach, L., et al. (2015). Evaluation of Compounded Bevacizumab Prepared for Intravitreal Injection. *JAMA Ophthalmology*, 133(1), 32–39. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.3591>



Oficio N° 17890 de 14 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

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 A	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])
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])

Oficio N° 17890 de 14 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

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?

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

Oficio N° 17890 de 14 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

(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 9	Nivel inventivo
D3	WO2012051147	2 a 4	Nivel inventivo
D4	CN106511997	1 y 5 a 9	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En cuanto a la falta de claridad del capítulo reivindicatorio

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de claridad de la solicitud bajo estudio en donde manifestó en primer lugar que, *“El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con la objeción planteada y aunque ha modificado la redacción dichos parámetros no corresponden a resultados a alcanzar sino a características técnicas que definen la formulación”*.

Una vez analizados los documentos y argumentos presentados por el solicitante en su respuesta, esta Oficina aclara en primer lugar que se aceptan las modificaciones presentadas al capítulo reivindicatorio radicado bajo el N° NC2022/0002253 del 27 de agosto de 2025, ya que dicho capítulo reivindicatorio no amplía materia y cumple con lo requerido por el artículo 34 de la Decisión 486. Adicionalmente, esta Dirección encuentra que la objeción por falta de claridad aún sigue siendo pertinente ya que, la expresión *“(…) la composición tiene un agregado de 0.1 a 3.5 % por un periodo de 2 años”* sigue describiendo resultados a alcanzar y no características técnicas verificables de la composición. En particular, el parámetro temporal de “2 años” representa un efecto deseado de estabilidad a largo plazo que depende de múltiples factores técnicos (tales como las condiciones de almacenamiento, tipo de envase, tratamiento térmico, pureza de los excipientes y control microbiológico), los cuales no están descritos en la solicitud de manera que permitan su reproducción ni verificación objetiva. También se mantiene la objeción debido a que las reivindicaciones 3 a 8 presentan expresiones que no son limitativas.

En segundo lugar el solicitante señalo que, *“El solicitante siguiendo las recomendaciones del examinador ha incluido dichas características opcionales en las reivindicaciones adicionales”*; *“El solicitante ha corregido la redacción de la reivindicación 2, entiende el solicitante que la objeción ha sido subsanada”*; *“El solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 5. Entiende el solicitante que la objeción ha sido subsanada”*; *“El solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 10. Entiende el solicitante que la objeción ha sido subsanada”*; *“El solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 11. Entiende el solicitante que la objeción ha sido subsanada”*; *“El solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 12. Entiende el solicitante que la objeción ha sido subsanada”*; y que *“El*



Oficio N° 17890 de 14 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

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

Respecto al segundo argumento del solicitante se aclara que, dichas objeciones se han dado por superadas en la medida que se restructuró el capítulo reivindicatorio o se eliminaron las reivindicaciones que eran motivo de objeción.

En cuanto a la objeción sobre la descripción

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a que la descripción no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, en donde manifestó que, “El solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 13 la cual hacia referencia al kit. Entiende el solicitante que al eliminar dicho kit revindicado del capítulo reivindicatorio modificado y por tanto entiende que el capítulo descriptivo divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla. Entiende el solicitante que la objeción ha sido subsanada”.

Esta oficina aclara que la objeción frente a la descripción se entiende por superada, ya que el solicitante retiró la antigua reivindicación 13 del capítulo reivindicatorio que hacía a referencia a kits que no se encontraban adecuadamente descritos en la descripción de la solicitud bajo estudio.

En cuanto a la falta de nivel inventivo

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que, “Actualmente, no existe una composición oftálmica aprobada, por lo que no se encuentra disponible en el mercado. Por lo tanto, el oftalmólogo utiliza la composición disponible para el cáncer, que no es adecuada para la administración oftálmica, para tratar enfermedades oculares. Esta práctica genera numerosos problemas debido a la falta de control de la calidad de la composición administrada y a la cantidad de bevacizumab que se administra al paciente. Sin embargo, formular una composición para la administración oftálmica de bevacizumab es muy difícil y no puede ser objeto de experimentación rutinaria”.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta de nivel inventivo aún continua siendo pertinente, en primer lugar se aclara que, para el presente análisis ya no se consideran los documentos D1 y D2 citados en el examen anterior, sino que se han tenido en cuenta los documentos D1 (WO2018116198) y D4 (CN106511997), los cuales resultan más relevantes para el objeto reivindicado.

El documento D1 divulga composiciones líquidas de anticuerpos monoclonales, incluyendo bevacizumab, destinadas a la administración parenteral, que comprenden un agente estabilizante como la sacarosa o la trehalosa en concentraciones de 0.1% a 2.5% p/v (equivalentes aproximadamente a 1–25 mg/mL), junto con un tampón de histidina y un tensioactivo no iónico como polisorbato 80. Dichas formulaciones presentan una pureza superior al 98% y estabilidad comprobada durante nueve meses a 2–8 °C (págs. 35–36, Tablas 24–26).

El documento D4, por su parte, enseña composiciones farmacéuticas líquidas de anticuerpos anti-VEGF para uso oftálmico, que incluyen trehalosa como estabilizante en una concentración de 60 mg/mL, destinada a mejorar la estabilidad del anticuerpo y prevenir la agregación durante el almacenamiento (pág. 8, Tabla 5). En consecuencia, la combinación de los documentos D1 y D4 demuestra que el uso de un sacárido

Oficio N° 17890 de 14 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

estabilizador como la trehalosa o la sacarosa, en concentraciones dentro del rango de 40–70 mg/mL, ya era conocido para lograr la estabilización de proteínas en formulaciones líquidas, incluyendo aquellas destinadas a administración oftálmica, tal como enseña el conocimiento general previamente citado.

En segundo lugar el solicitante argumentó que, *“D1 simplemente enumera el problema en el estado de la técnica y sugiere una posible solución. Una mera solución teórica y probable para cualquier problema no puede considerarse una pérdida de mérito inventivo, ya que en D1 no se proporciona ningún trabajo, experimentación ni los parámetros necesarios para llegar a dicha solución. La presente invención aborda todas estas cuestiones y proporcionó la primera solución para el problema, ampliamente identificado mediante el desarrollo de un bevacizumab de grado oftálmico estable al almacenamiento en un solo uso PFS, lo que previene el uso múltiple y las infecciones derivadas de dicho uso. (...) De lo anterior se desprende que el documento D1 en ningún caso recomienda el uso de composiciones oftálmicas de bevacizumab que estaban disponibles en el estado de la técnica, especialmente aquellas que fueron preparadas porque no fue posible mantener los parámetros deseados”*.

Respecto al segundo argumento del solicitante se aclara que, el documento D1 no se limita a describir un problema teórico, sino que divulga formulaciones líquidas concretas de bevacizumab y otros anticuerpos monoclonales, incluyendo la descripción detallada de los componentes, concentraciones, condiciones de pH y resultados de estabilidad (págs. 33–36, Tablas 24–26). Dichas formulaciones presentan purezas superiores al 98%, agregación menor al 3% y estabilidad comprobada durante nueve meses a 2–8 °C, lo cual constituye un soporte experimental suficiente que demuestra la eficacia de las composiciones descritas. Por tanto, D1 no se limita a una sugerencia abstracta, sino que aporta datos verificables sobre formulaciones estables de anticuerpos con excipientes equivalentes a los reivindicados.

Por otro lado, el hecho de que la solicitud bajo estudio pretenda adaptar la formulación de bevacizumab para un formato oftálmico de dosis única (PFS) no constituye por sí mismo un aporte inventivo, ya que el documento D4 ya enseña composiciones anti-VEGF estabilizadas con trehalosa a 60 mg/mL (pág. 8, Tabla 5), sumado a que era parte del conocimiento general que este tipo de composiciones de bevacizumab se pueden emplear en condiciones oftálmicas. En consecuencia, la adaptación de una formulación conocida al formato de jeringa precargada para administración intravítrea es considerada una aplicación obvia de técnicas de formulación ya conocidas, sin demostrar un efecto técnico inesperado ni un cambio funcional significativo respecto de lo ya divulgado.

En tercer lugar el solicitante señaló que, *“(...) D2 no indica cómo lograr la estabilidad de almacenamiento deseada ni proporciona datos sobre otras características, como la BET y la materia particulada, durante la vida útil. Con base en las enseñanzas del documento D2, no cabría esperar una estabilidad de almacenamiento más prolongada de la composición mencionada que cumpla con todos los criterios requeridos durante el almacenamiento, según lo establecido en la presente solicitud, ya que las características requeridas para cumplir con los estándares oftálmicos ni siquiera se describen en el documento D2”*.

En tercer lugar, esta Dirección aclara que dicho análisis parte de una premisa que ya no resulta aplicable, dado que D2 no se considera dentro del estado de la técnica más pertinente en el presente examen. Como se indicó en el análisis actualizado, los documentos D1 y D4 son los más relevantes para evaluar la materia reivindicada, ya que ambos describen formulaciones líquidas de anticuerpos monoclonales —incluyendo

Oficio N° 17890 de 14 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

bevacizumab o anticuerpos anti-VEGF— con características de estabilidad, pureza y control microbiológico equivalentes a las alegadas por el solicitante.

En cuarto lugar el solicitante manifestó que, *“El documento D3 describe un proceso general de purificación de proteínas aplicable a diversas proteínas que implica cromatografía de captura (por ejemplo, proteína A), inactivación de virus, filtración profunda, procesamiento de membrana de intercambio iónico y varios tipos de cromatografía (modo mixto, IEX, HIC). La presente invención describe una composición oftálmica específica de bevacizumab con límites de endotoxinas bacterianas, especificación de material particulado y estabilidad de agregación a lo largo de los años. El proceso de fabricación utiliza fermentación continua, filtración profunda por adsorción, filtración de flujo tangencial de un solo paso (SPTFF), cromatografía de proteína A + CEX + AEX, filtración de virus, diafiltración y formulación del producto final”*. También agregó que, *“La presente invención menciona la filtración en profundidad basada en adsorción antes de la captura de proteína A, TFF de un solo paso antes de la captura de proteína A para mejorar el proceso y reducir la dilución. La presente invención menciona un tampón definido (TFF-II) para diafiltración. Este paso mejora la consistencia de la calidad del producto”*.

En cuarto lugar, esta Dirección considera que el documento D1 describe un proceso integral de producción y purificación de anticuerpos monoclonales —incluyendo bevacizumab— que comprende cultivo en células CHO, clarificación mediante filtración profunda, cromatografía de captura con proteína A, inactivación viral, cromatografía de intercambio iónico (catiónica y aniónica), filtración viral y diafiltración para formulación final (págs. 14–17). Dicho proceso tiene por objetivo obtener una proteína altamente purificada y estable, con purezas superiores al 98% y niveles de endotoxinas por debajo de 0.1 EU/mg (reivindicación 53).

La diferencia principal entre el proceso reivindicado y el divulgado en D1 radica en la inclusión explícita de la filtración profunda basada en adsorción y de la filtración de flujo tangencial de un solo paso (SPTFF) antes de la cromatografía de proteína A. Sin embargo, el documento D3 enseña precisamente estas mismas operaciones unitarias dentro de un proceso general de purificación de anticuerpos, incluyendo la clarificación por adsorción como técnica previa a la captura por proteína A (párr. [0020]–[0023]) y el uso de SPTFF para concentrar la muestra antes de la etapa de cromatografía (párr. [0026]). D3 destaca que estos pasos permiten reducir el volumen de carga y mejorar la eficiencia del proceso sin afectar la calidad del producto purificado, lo cual corresponde exactamente al efecto alegado por el solicitante.

No se evidencia en la solicitud que el uso conjunto o secuencial de dichas etapas proporcione un efecto técnico inesperado o una mejora demostrable en las propiedades finales del bevacizumab respecto a los procesos conocidos. Tanto D1 como D3 ya enseñan procedimientos equivalentes de purificación multietapa con el mismo propósito de obtener productos altamente purificados y estables, por lo que la inclusión de SPTFF o filtración por adsorción constituye una optimización rutinaria al alcance de la persona normalmente versada en la materia.

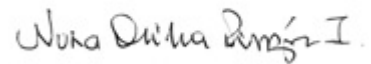
En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran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

Oficio N° 17890 de 14 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

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.



Nubia Milena Pinzon Ibañez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 17890 de 14 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0001102		1°		2°	X	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 9
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 BEVACIZUMAB AND STABILIZER SUGAR
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	1 y 5 a 9	Reivindicaciones 1 y 9 Pág. 6-7, Tabla 1	Y
ISA Patbase	WO2018116198	28/06/2018	1 a 9	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° 17890 de 14 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

USPTO	WO2014005728	09/01/2014	-	-	A
	US20150376271	31/12/2015	-	-	A
	WO2007149334	27/12/2007	-	-	A
Google Académico	(⁶) Yannuzzi, N. A., et al.	01/2015	-	-	A
	(⁷) Giannos, S. A., at al.	28/02/2018	-	-	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			
		(⁷) Giannos, S. A., Kraft, E. R., Zhao, Z. Y., Merkley, K. H., & Cai, J. (2018). Formulation stabilization and disaggregation of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept in dilute solutions. <i>Pharmaceutical Research</i>. Recuperado de https://doi.org/10.1007/s11095-018-2368-7			
(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: 08/10/2025					