

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 44609

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 02 de febrero de 2022 con el N° NC2022/0001102, por GENNOVA BIOPHARMACEUTICALS LIMITED, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “COMPOSICIÓN OFTÁLMICA DE BEVACIZUMAB”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/IN2020/050677 del 31 de julio de 2020.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 960 el 29 de abril de 2022, habiéndose presentado oposición por parte de PROCAPS S.A., la cual una vez fue estudiada por esta Oficina, se estableció que desvirtúa la patentabilidad de las reivindicaciones 1 a 19, como se analizará más adelante.

Análisis de la Oposición

Argumentaciones de PROCAPS S.A.

El opositor manifestó en primer lugar que la solicitud bajo estudio presenta deficiencias en cuanto a la materia reivindicada, señalando que las reivindicaciones no se limitan exclusivamente a una composición o a un proceso de fabricación, sino que “*se refieren a usos y métodos de tratamiento*”, los cuales no serían objeto de protección, en la medida en que corresponden a “*métodos terapéuticos para el tratamiento humano o animal*”, por lo que, a juicio del opositor, la materia reivindicada se encontraría incurso dentro de las excepciones de patentabilidad. Asimismo, sostuvo que dichas características afectan la aplicación industrial de la invención, en tanto no corresponderían a un producto o proceso reproducible a escala industrial.

En segundo lugar, el opositor argumentó que la solicitud carece de novedad, indicando que, a la fecha de prioridad, ya era conocida una composición oftálmica de bevacizumab con parámetros similares a los reivindicados, particularmente en lo relativo a los límites de endotoxinas bacterianas (BET), los cuales “*están en el rango de 0,001 a 0,4 EU/mg*”, tal como se evidenciaría en el documento D1 (WHO, “Section 21 Ophthalmological Preparations Bevacizumab - Addition”, 19th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines: Drug information, (2013-01-13), páginas 68-70). En este sentido, sostuvo que la materia reivindicada se encuentra comprendida dentro del estado de la técnica y, por tanto, no cumple con el requisito de novedad.

Seguidamente, el opositor indicó que la solicitud carece de nivel inventivo, señalando que el documento D2 (WO2018116198) constituye el estado de la técnica más cercano, en tanto divulga un proceso de preparación de composiciones de bevacizumab con características de pureza, agregación y niveles de endotoxinas similares a los reivindicados. A partir de la

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

combinación de los documentos D1 y D2, el opositor concluyó que *“el objeto de las reivindicaciones es evidente para un experto en la materia”*, incluyendo tanto el proceso de preparación como la composición obtenida, así como aspectos adicionales como el uso de jeringas precargadas, los cuales serían *“obvios en vista de D1/D2”*.

Finalmente, el opositor concluyó que la solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad, en la medida en que presenta *“carencia de novedad y actividad inventiva”*, así como deficiencias en materia de aplicación industrial, solicitando en consecuencia que se declare fundada la oposición y se niegue la patente solicitada, al considerar que la invención pretende proteger materia que ya forma parte del estado de la técnica o que resulta evidente para una persona normalmente versada en la materia.

Respuesta del solicitante a argumentos de PROCAPS S.A.

El solicitante, en respuesta a la oposición presentada, manifestó en primer lugar que modificó el capítulo reivindicatorio con el fin de eliminar cualquier posible ambigüedad respecto de materia no patentable, indicando que *“ha eliminado la antigua reivindicación 13”* y que, en consecuencia, el nuevo conjunto reivindicatorio se refiere exclusivamente a una composición y a su proceso de obtención. En este sentido, sostuvo que la invención no se refiere a usos ni métodos de tratamiento, sino a una composición oftálmica de bevacizumab, por lo que no se encuentra incurso en las excepciones de patentabilidad alegadas por el opositor.

En segundo lugar, el solicitante argumentó que la invención responde a un problema técnico real en el estado de la técnica, relacionado con la ausencia de formulaciones oftálmicas aprobadas de bevacizumab, lo que ha llevado a prácticas como el reenvasado o uso fuera de indicación, generando riesgos de contaminación, errores de dosificación y falta de control de calidad. En este contexto, afirmó que *“formular una composición para la administración oftálmica de bevacizumab no es fácil y no resulta en una tarea de experimentación rutinaria”*, debido a la necesidad de controlar múltiples parámetros como estabilidad, tamaño de partícula y seguridad. Así, indicó que su invención constituye la primera solución que logra mantener dichos parámetros durante toda la vida útil del producto.

Seguidamente, frente a los documentos citados por el opositor, el solicitante sostuvo que estos no afectan la patentabilidad de la invención. En particular, indicó que D1 *“simplemente menciona el problema en el estado de la técnica y sugiere una posible solución”*, sin aportar experimentación ni parámetros técnicos que permitan alcanzar dicha solución, por lo que no puede considerarse anticipatorio ni relevante para evaluar el nivel inventivo. Asimismo, argumentó que D1 evidencia problemas de seguridad, esterilidad y variabilidad en la calidad del bevacizumab cuando se utiliza en condiciones no diseñadas para uso oftálmico, lo que refuerza la necesidad de una formulación específica como la propuesta.

Por otra parte, respecto de D2, el solicitante indicó que se trata de un documento general sobre procesos de producción de anticuerpos en células CHO, que *“no se relaciona directamente con bevacizumab”* ni con composiciones oftálmicas, y que se enfoca en anticuerpos distintos, como aquellos dirigidos contra virus del dengue o rabia. Adicionalmente, señaló que el proceso descrito en D2 difiere sustancialmente del reivindicado, particularmente en las condiciones de operación, buffers y etapas críticas, lo cual impacta directamente la calidad del producto final, destacando que en biotecnología *“el proceso es producto”*.

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

Finalmente, el solicitante concluyó que los documentos D1 y D2 no pueden ser combinados para llegar a la invención reivindicada, ni de forma individual ni conjunta, y que, en consecuencia, la solicitud cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. En este sentido, solicitó que se declare infundada la oposición y se continúe con el trámite de patentabilidad de la solicitud.

Respuesta de la Oficina

Frente a los argumentos presentados por el solicitante y por el opositor, esta Oficina se permite indicar en primer lugar que, tras la emisión del examen de patentabilidad contenido en el Oficio N° 17890 de 14 de octubre de 2025, el solicitante presentó un nuevo capítulo reivindicatorio el 15 de enero de 2026, mediante el cual delimitó el objeto de protección a una composición oftálmica de bevacizumab y a su respectivo proceso de obtención. En particular, eliminó las reivindicaciones dirigidas a usos, con lo cual el objeto reivindicado se circunscribe exclusivamente a materia de producto y procedimiento. En virtud de dichas modificaciones, esta Oficina considera superadas las objeciones relacionadas con las excepciones a la patentabilidad previstas en la normativa aplicable, así como aquellas relativas a la inclusión de métodos terapéuticos o de tratamiento, por cuanto las reivindicaciones vigentes no recaen sobre este tipo de materia.

En segundo lugar, en relación con el análisis del requisito de novedad frente al documento citado como D1, esta Oficina encuentra que, a la luz del capítulo reivindicatorio actualmente vigente, dicho documento no divulga de manera directa e inequívoca la composición oftálmica reivindicada en los términos específicos definidos en las reivindicaciones. En consecuencia, se concluye que el objeto de las reivindicaciones cumple con el requisito de novedad.

En tercer lugar, respecto del requisito de aplicación industrial, se advierte que el objeto reivindicado se refiere a una composición farmacéutica y a su proceso de obtención, los cuales son susceptibles de ser producidos y utilizados en el ámbito industrial, razón por la cual se considera que la invención cumple con este requisito.

No obstante lo anterior, en lo que respecta al análisis del nivel inventivo, esta Oficina considera que el documento citado como D2 resulta pertinente, en la medida en que divulga aspectos técnicos relevantes relacionados con la obtención y formulación de proteínas terapéuticas mediante procesos biotecnológicos, los cuales guardan relación con el campo técnico de la invención reivindicada. En este sentido, si bien el análisis no se fundamenta estrictamente en los mismos términos expuestos por el opositor, el contenido de dicho documento sí constituye un punto de partida válido para la evaluación de la actividad inventiva.

En consecuencia, a partir del estado de la técnica representado por D2 y del conocimiento general de la persona normalmente versada en la materia, esta Oficina encuentra que el objeto reivindicado carece de nivel inventivo, aspecto que será desarrollado en detalle en el correspondiente análisis técnico.

Que, realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 17890 de 14 de octubre de 2025, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que, mediante escrito radicado bajo el N° NC2022/0001102 del 15 de enero de 2026, el solicitante respondió oportunamente el requerimiento formulado. Adicionalmente, bajo el

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

N° NC2026/0000411 del 15 de enero de 2026 presentó las reivindicaciones 1 a 19 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*.

Que las reivindicaciones 1 a 19, incluidas en el radicado N° NC2026/0000411 del 15 de enero de 2026, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

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.

Reivindicaciones

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”.

Las reivindicaciones presentan la siguiente observación:

La reivindicación 1 no es clara porque se refiere a la siguiente expresión: *“(…) en donde la composición tiene un agregado de 0.1 a 3.5% por especies de alto peso molecular (HMW) después del almacenamiento a 2-8°C, por un periodo de 2 años”*, la cual define el objeto reivindicado en términos de un resultado a alcanzar, lo que impide delimitar con precisión el alcance de la protección solicitada. En efecto, dicha expresión no establece características técnicas estructurales o composicionales adicionales que limiten la invención, sino que condiciona el producto a cumplir un desempeño en el tiempo, el cual

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

depende de múltiples factores tales como las condiciones de formulación, el proceso de fabricación, el sistema de envasado y las condiciones específicas de almacenamiento, entre otros, que no se encuentran incorporados como limitaciones en la reivindicación. En consecuencia, el alcance de la misma queda indeterminado, al abarcar cualquier composición que eventualmente cumpla con dicho comportamiento, independientemente de los medios técnicos utilizados para lograrlo.

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).

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).

Examen de Patentabilidad

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

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

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

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

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.

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 (NC2026/0000411 del 15 de enero de 2026) se 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)
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)	----
en donde la composición tiene un agregado de 0.1 a 3.5%	en la que la preparación de proteína terapéutica purificada no contiene más del 2% de agregados, preferiblemente menos del 1% de agregados (Reiv. 35)	Porcentaje de agregación del 0% al 1.20% en el día 0 y 30 días, respectivamente (Pág. 11, Tabla 9)

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

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 incrementa la 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). También, 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. Adicionalmente, la solicitud no aporta evidencia comparativa que demuestre que el aumento en la concentración del sacárido estabilizador genere una mejora técnica inesperada respecto de las formulaciones de D1, por lo que dicha diferencia se limita a una variación cuantitativa dentro de parámetros conocidos.

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 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

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

también se establece que las preparaciones clínicas utilizadas cumplieran 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 8 a 19 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 (NC2026/0000411 del 15 de enero de 2026) se 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])

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>

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

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])

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).

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

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 ese orden particular.

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. Adicionalmente, la solicitud no aporta evidencia comparativa que demuestre que la configuración específica de dichas etapas genere una mejora técnica inesperada respecto del proceso conocido en D1.

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 (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 a 7 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.

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

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 del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que, *“El solicitante siguiendo las recomendaciones del examinador ha incluido un parámetro técnico para definir el porcentaje de agregado. Entiende el solicitante que la objeción ha sido subsanada”* (sic); y que, *“El solicitante siguiendo las recomendaciones del examinador ha incluido dichas características opcionales en las reivindicaciones adicionales”*.

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° NC2026/0000411 del 15 de enero de 2026, ya que dicho capítulo reivindicatorio no amplía materia y cumple con lo requerido por el artículo 34 de la Decisión 486. No obstante, esta Oficina indica además que la falta de claridad del capítulo reivindicatorio aún continúa siendo pertinente, en la medida que la inclusión de un parámetro relativo al porcentaje de agregado no subsana la objeción previamente formulada, toda vez que dicho parámetro sigue estando condicionado a un comportamiento en el tiempo, tal como se expresa en la frase *“(…) después del almacenamiento a 2–8°C, por un periodo de 2 años”*.

En este sentido, aunque el solicitante señala que ha incorporado un *“parámetro técnico”*, lo cierto es que la reivindicación continúa definiendo la composición en función de un resultado a alcanzar, esto es, el mantenimiento de un nivel de agregación dentro de un rango específico durante un periodo determinado, lo cual no constituye una característica técnica estructural o composicional del producto. Dicho comportamiento depende de múltiples variables tales como las condiciones de formulación, el proceso de fabricación, el sistema de envasado y las condiciones reales de almacenamiento, las cuales no se encuentran reflejadas como limitaciones técnicas en la reivindicación. Por lo tanto, la objeción por falta de claridad se mantiene, en tanto la reivindicación continúa definida por un resultado a alcanzar y no por las características técnicas esenciales que permitan delimitar de manera precisa la invención.

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 en primer lugar que, *“La diferencia entre la presente invención de acuerdo con las reivindicaciones 1-19 y el método conocido del documento D1 consiste en que la composición de bevacizumab se obtiene para uso oftálmico en forma de jeringas desechables. Lo que se conoce del estado de la técnica (ver el documento D1) corresponde a un método de fabricación de una composición que comprende una proteína farmacéutica de unión a antígeno (por ejemplo, bevacizumab), que es segura, no tóxica y comprende no más del 3 % de agregación, una cantidad mínima de partículas subvisibles y presenta una potencia mejorada, así como un contenido de endotoxinas no superior a 0,1 EU/mg de proteína. Por lo tanto, resulta evidente para una persona versada en la materia utilizar un método conocido para la obtención de una proteína purificada de unión a antígeno y una composición farmacéutica de la misma para obtener el método y la composición de bevacizumab reivindicados, dado que, aparentemente, dichos pasos para la obtención de la composición se utilizan comúnmente en el campo de la purificación de anticuerpos. Además, los materiales de la solicitud (D1) no divulgan ningún efecto ventajoso nuevo e inesperado proporcionado por un proceso de preparación según la reivindicación 2, por una composición según las reivindicaciones 1 y 5-8, ni por el uso de la composición según la reivindicación 9”*.

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

No obstante, esta Oficina se permite indicar que la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 19 aún continúa siendo pertinente, en la medida que frente a lo que manifiesta el solicitante de que *“la diferencia (...) consiste en que la composición de bevacizumab se obtiene para uso oftálmico en forma de jeringas desechables”*, esta Oficina considera que dicho planteamiento no desvirtúa la objeción formulada, sino que, por el contrario, confirma que la supuesta diferencia radica en un aspecto de uso o forma de administración del producto, el cual no constituye una característica técnica que confiera nivel inventivo a la composición o al proceso reivindicado. En efecto, tal como lo reconoce el propio solicitante, el documento D1 divulga composiciones de bevacizumab con propiedades fisicoquímicas adecuadas, incluyendo bajos niveles de agregación (<3%), control de partículas subvisibles, potencia biológica y niveles de endotoxinas no superiores a 0,1 EU/mg, lo que evidencia que dicho documento ya resuelve el problema técnico asociado a la obtención de formulaciones estables y seguras de anticuerpos monoclonales. En este sentido, D1 constituye un estado de la técnica pertinente y adecuado como punto de partida, en tanto describe tanto la composición como el proceso de obtención de productos con las mismas características técnicas buscadas por la invención.

Ahora bien, el hecho de destinar dicha composición a un uso oftálmico o presentarla en forma de jeringa desechable no introduce una modificación técnica estructural o composicional del producto, ni implica un cambio en el proceso de obtención que genere un efecto técnico adicional o inesperado. Se trata, más bien, de una adaptación del producto a una forma de administración conocida, que forma parte de las consideraciones rutinarias del formulador farmacéutico.

En segundo lugar, el solicitante manifestó que el documento D3 *“describe un proceso general de purificación de proteínas aplicable a diversas proteínas”*, el cual comprende etapas convencionales como cromatografía de captura, inactivación viral, filtración profunda y cromatografías adicionales (IEX, HIC), sin estar dirigido a una proteína específica como el bevacizumab ni a una aplicación oftálmica particular. En este sentido, argumenta que D3 *“no divulga ninguna formulación específica”* ni contempla el uso intravítreo ni la presentación en jeringas precargadas de un solo uso, como sí lo hace la solicitud bajo estudio. Adicionalmente, el solicitante señala que, aunque D3 menciona etapas de filtración profunda y diafiltración, estas son descritas como operaciones generales y no en la forma específica reivindicada, indicando que en la invención *“la filtración en profundidad basada en adsorción [se realiza] antes de la captura de proteína A”* y que se emplea *“filtración de flujo tangencial de un solo paso (SPTFF) (...) para mejorar el proceso y reducir la dilución”*, así como el uso de *“un tampón definido (TFF-II) para diafiltración”*, lo cual, a su juicio, no se encuentra enseñado en D3.

Finalmente, el solicitante concluye que D3 *“divulga una plataforma genérica de purificación de proteínas (mAb)”* con operaciones unitarias rutinarias e intercambiables, sin establecer relación con parámetros críticos de calidad para uso oftálmico, tales como límites de endotoxinas (BET), material particulado o estabilidad de agregación a largo plazo, por lo que considera que la secuencia, condiciones y finalidad del proceso reivindicado *“resuelven un problema distinto”*, orientado a obtener una formulación de bevacizumab apta para inyección intravítrea segura.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar si bien es cierto que D3 describe un proceso general de purificación de proteínas, esto no limita su relevancia técnica, ya que precisamente divulga las operaciones unitarias estándar empleadas en la purificación de anticuerpos monoclonales, incluyendo etapas de filtración profunda, cromatografía, filtración tangencial y diafiltración, las cuales forman parte del conocimiento común en la

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

materia. Y aún más importante, D3 se utiliza para comparar contra el proceso de preparación y no la formulación farmacéutica.

En este sentido, el hecho de que D3 no esté restringido a una proteína específica como el bevacizumab ni a una aplicación oftálmica particular no impide que sus enseñanzas sean aplicables, toda vez que la persona normalmente versada en la materia reconoce que dichos procesos son plataformas ampliamente utilizadas y adaptables a diferentes anticuerpos terapéuticos, incluyendo aquellos destinados a formulaciones oftálmicas. Por lo tanto, la selección y adaptación de estos procesos a un anticuerpo específico no implica, por sí misma, actividad inventiva. Adicionalmente, respecto a las diferencias señaladas por el solicitante en cuanto al orden o especificidad de ciertas etapas, como la filtración profunda basada en adsorción previa a la captura por proteína A o el uso de filtración tangencial de un solo paso, esta Oficina observa que dichas variaciones corresponden a ajustes operativos dentro de un conjunto de técnicas conocidas, cuya implementación forma parte de la optimización rutinaria de procesos de purificación. En efecto, D3 ya enseña el uso de estas técnicas y su combinación dentro de esquemas de purificación de proteínas, por lo que su reorganización o selección específica no conlleva un efecto técnico inesperado ni supera las capacidades normales de la persona experta en la materia.

Finalmente, en cuanto a los parámetros de calidad señalados por el solicitante, tales como niveles de endotoxinas, material particulado o estabilidad a largo plazo, se reitera que estos constituyen requisitos inherentes a cualquier formulación farmacéutica segura, especialmente en el campo oftálmico, y no derivan de manera exclusiva de las etapas del proceso reivindicado. Por consiguiente, no es posible atribuir a las diferencias alegadas un efecto técnico particular que sustente la presencia de nivel inventivo.

En tercer lugar, el solicitante manifestó que el documento D4 describe una composición farmacéutica distinta a la reivindicada, señalando que se refiere a formulaciones de bevacizumab destinadas a administración parenteral para el tratamiento de cáncer, mientras que la invención bajo estudio está dirigida a una *“composición oftálmica (...) para administración intravítrea”*. En este sentido, argumenta que la finalidad terapéutica y la vía de administración diferencian sustancialmente ambos objetos. Adicionalmente, el solicitante indicó que existen diferencias en los intervalos de concentración de los componentes, destacando que, aunque D4 divulga bevacizumab en un rango amplio de 25 mg/mL a 150 mg/mL, la invención lo restringe a un intervalo más específico (24–26 mg/mL), así como diferencias en el tampón, su concentración y el pH, señalando que D4 *“no divulga un intervalo específico del tampón”* y que el pH en la invención es más estrecho. Asimismo, argumenta que, aunque D4 emplea trehalosa a 60 mg/mL, *“no menciona el uso de ningún estabilizante”* en el sentido amplio reivindicado, sino únicamente un azúcar específico. Por otra parte, el solicitante resaltó que D4 incorpora polivinilpirrolidona (PVP), la cual no está presente en la invención, indicando que su uso en composiciones oftálmicas podría generar efectos indeseables como irritación y afectar parámetros fisicoquímicos y farmacodinámicos, lo que, a su juicio, refuerza la diferencia entre ambas composiciones.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que los argumentos del solicitante no desvirtúan la objeción de falta de nivel inventivo.

Primero, respecto a la alegada diferencia en la finalidad terapéutica y la vía de administración, se observa que el hecho de que la invención esté dirigida a una composición oftálmica para administración intravítrea no constituye, por sí mismo, una característica técnica que confiera nivel inventivo a la composición reivindicada. Como se explicó anteriormente, el bevacizumab ya era conocido y utilizado en el tratamiento de

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

enfermedades oculares mediante administración intravítrea, por lo que la adaptación de formulaciones existentes a dicha vía corresponde a una aplicación esperable dentro del campo técnico.

Segundo, en cuanto a los intervalos de concentración de los componentes, esta Oficina considera que las diferencias señaladas corresponden a selecciones dentro de rangos conocidos o cercanos en el estado de la técnica. En particular, D4 divulga el uso de bevacizumab en un intervalo amplio que incluye el valor específico de 25 mg/mL, así como el uso de trehalosa en una concentración de 60 mg/mL, valor que se encuentra dentro del rango reivindicado. De igual forma, los intervalos de pH y el uso de tampones forman parte de parámetros habituales en la formulación de proteínas terapéuticas, cuya optimización mediante ajustes de rango constituye una actividad rutinaria para la persona normalmente versada en la materia, sin que se haya demostrado un efecto técnico inesperado asociado a los intervalos específicos reivindicados.

Tercero, respecto al argumento de que D4 *“no menciona el uso de ningún estabilizante”* en el sentido amplio reivindicado, esta Oficina observa que el documento sí divulga el uso de azúcares como la trehalosa con función estabilizante en formulaciones de proteínas, lo cual corresponde precisamente a una de las alternativas comprendidas dentro del grupo de estabilizantes reivindicado en la solicitud. Por lo tanto, no se configura una diferencia técnica relevante en este aspecto, sino una generalización de opciones ya conocidas en el estado de la técnica.

Por otra parte, en relación con la ausencia de polivinilpirrolidona (PVP) en la invención, esta Oficina considera que la exclusión de un excipiente particular no implica actividad inventiva, dado que la selección o exclusión de componentes dentro de formulaciones farmacéuticas conocidas forma parte de la optimización habitual del formulador, especialmente cuando existen múltiples alternativas equivalentes disponibles en el estado de la técnica.

Finalmente, el solicitante no aporta evidencia que demuestre que las diferencias alegadas conduzcan a un efecto técnico inesperado o superior respecto a las composiciones ya conocidas, limitándose a señalar ventajas de manera general sin un soporte experimental comparativo frente al estado de la técnica más cercano. En consecuencia, esta Oficina mantiene que la persona normalmente versada en la materia habría estado motivada a combinar las enseñanzas de D1 y D4 para obtener una composición como la reivindicada, por lo cual la misma carece de nivel inventivo.

Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2022/0001102 el 02 de febrero de 2022, tituló la invención como: “COMPOSICIÓN OFTÁLMICA DE BEVACIZUMAB”. Sin embargo, no se acepta toda vez que el mismo resulta impreciso y no refleja de manera completa el objeto técnico efectivamente reivindicado, en la medida que la solicitud no se limita únicamente a una composición oftálmica de bevacizumab, sino que incorpora características técnicas específicas relacionadas con su formulación. Adicionalmente, se observa que la solicitud también comprende reivindicaciones dirigidas a un proceso de obtención de dicha composición, por lo que el título presentado no abarca la totalidad del objeto técnico que se pretende proteger. En consecuencia, y de acuerdo con el objeto examinado, el título de la invención quedará de la siguiente manera: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA OFTÁLMICA DE BEVACIZUMAB ESTABILIZADA Y PROCESO PARA SU OBTENCIÓN”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

Ref. Expediente N° NC2022/0001102

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Declarar fundada la oposición presentada por PROCAPS S.A., respecto de la objeción de falta de nivel inventivo, de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO 2: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA OFTÁLMICA DE BEVACIZUMAB ESTABILIZADA Y PROCESO PARA SU OBTENCIÓN”

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a GENNOVA BIOPHARMACEUTICALS LIMITED y a PROCAPS S.A., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 16 de junio de 2026

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 16-06-2026
12:08:32 PM
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.