

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 8327

Ref. Expediente N° NC2017/0002170

Señor(a)
ALIOS BIOPHARMA INC.
notificaciones@clarkemodet.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCION – PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2015/043402				
Fecha de Presentación Internacional	3 de agosto de 2015				

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Documento	Radicación	Fecha
Descripción:	NC2017/0002170	3 de marzo de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0002170	3 de marzo de 2017
	NC2017/0002170	9 de mayo de 2017
	NC2017/0002170	17 de noviembre de 2017
	NC2017/0002170	24 de mayo de 2018
Oposición :	NC20170008539	24 de agosto de 2017
Respuesta a la Oposición :	NC2017/0002170	24 de mayo de 2018
Prioridad:	Pais: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/060,445 Fecha: 6 de octubre de 2014 Pais: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/033,551 Fecha: 5 de agosto de 2014 Pais: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/182,913 Fecha: 22 de junio de 2015	

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 8327

Ref. Expediente N° NC2017/0002170

2. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas el 24 de mayo de 2018 comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

3. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 11 del Radicado de 24 de mayo de 2018.

Título de la solicitud: "TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA TRATAR UN PARAMIXOVIRUS" (del 3 de marzo de 2017).

El problema técnico se refiere a la necesidad de una combinación de compuestos y métodos para tratar o prevenir una infección viral por paramixovirus.

Para solucionar este problema la solicitud proporciona una combinación de un compuesto nucleósido, inhibidor de la replicación viral y un anticuerpo anti-RSV, un inhibidor de proteínas de fusión, un inhibidor de proteínas N, un inhibidor de la polimerasa del RSV, un inhibidor de IMPDH, un interferón u otro compuesto que inhiba el virus RSV.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con las Clasificaciones Internacionales de Patentes (CIP): A61K 31/7068, A61K 31/4184, A61K 31/675, A61K 31/513, A61K 31/506, A61K 31/437, A61K 31/4709, A61K 31/4188, A61K 31/517, A61K 31/519, A61K 31/166, A61K 31/41, A61K 38/21, A61K 38/16, A61K 39/155, A61K 39/42, A61P 31/14, A61P 11/00.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8327

Ref. Expediente N° NC2017/0002170

5. Excepción de Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 1 a 9 no es patentable de acuerdo con el Art citado, dado que menciona *“Una combinación...”*, la cual se refiere claramente a la combinación de compuestos activos durante la administración, de manera que el objeto de estas reivindicaciones se relaciona con métodos de tratamiento, los cuales no son patentables.

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 10 y 11 no están sustentadas en la Descripción porque tratan sobre *“Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de una combinación de cualquiera de las reivindicaciones...”* precedentes. De hecho, en la descripción tan sólo se menciona que los compuestos activos pueden administrarse *“en una sola composición farmacéutica”*, que no está ejemplificada. Además, el objeto de la solicitud se refiere al método de tratamiento, método que se define por su forma de administración, donde se describe que: *“En algunas modalidades, uno o más del compuesto (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse con uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como dos o más composiciones farmacéuticas separadas.”*

7. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Lafrancol S.A.S.

El opositor menciona que *“Esta solicitud de patente pretende proteger en Colombia, un método para aliviar o tratar una infección por virus paramixovirus; el método comprende administrar a un sujeto infectado con el virus paramixovirus, una cantidad eficaz de una combinación del compuesto (A) y uno o más del compuesto (B)...”*, donde el compuesto (A) es un nucleósido y el compuesto (B) es un anticuerpo anti-RSV, un inhibidor de proteínas de fusión, un inhibidor de proteínas N, un inhibidor de la polimerasa del RSV, un inhibidor de IMPDH, un interferón u otro compuesto que inhibe el virus RSV, tales como RSV-IGIV (RespiGam®), palivizumab (Synagis®, un anticuerpo monoclonal quimérico humanizado IgG) o motavizumab (MEDI-524, anticuerpo monoclonal humanizado).

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 8327

Ref. Expediente N° NC2017/0002170

El opositor argumenta que la publicación (1) W02013096679 del 27/06/2013 enseña compuestos nucleósidos, *“un método para aliviar o tratar una infección viral en combinación con uno o más agentes que comprenden administrar o poner en contacto una célula de un sujeto identificado como sufriende de la infección viral con una cantidad efectiva de dicho compuesto”*, junto con los compuestos ribavirina, palivizumab, RSV-IGIV, RSV604, RV568 u otros, que son activos para tratar la infección respiratoria del virus sincicial; o junto con los compuestos amantadina, rimantidina, favipravir, beraprost, ADS-8902, VGX-3400X u otros, que son activos para tratar la infección viral de ortomixovirus (influenza); o junto con ribavirina, palivizumab, RSV-IGIV, tratamiento de RSV, RSV604, ((S)-1-(2 - fluorofenil)-3-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo [E] [1,4] di-azepin-3-11)-urea), Medi-559, Medi-534, Medi-551, RV568, una vacuna de partícula RSV - F (Novavax) o YM-53403, que son útiles para el tratamiento de RSV. Por lo cual el opositor concluye que este antecedente resta nivel inventivo al objeto de la solicitud.

El opositor aclara que (2) W02013142525, publicada el 26/09/2013 enseña *“el uso de una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado de la fórmula (I), fórmula (II), y la fórmula (III)... (nucleósidos) ...o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, para aliviar o tratar una infección viral causada por un virus seleccionado de un henipavirus, un morbillivirus, un respirovirus y un metapneumovirus ... que puede usarse en combinación con uno o más entre... compuestos para tratar el RSV, ribavirina, palivizumab, RSV-IGIV, ALNRSVO1, BMS-433771, RFI-641, RSV604, TMC -353121 (Tibotec), YM -53403, motavizumab, Medi-524 (Medimmune), Medi-559, Medi-534, Medi-557, RV568, etc”*. El opositor concluye que este antecedente resta nivel inventivo al objeto de la solicitud.

El opositor sostiene que (3) W02013186333, publicada el 19/12/2013 enseña compuestos para uso en el tratamiento de una infección respiratoria del virus sincicial. Y concluye que este antecedente resta nivel inventivo al objeto de la solicitud.

El opositor afirma que (4) W02013186332 del 19/12/2013 enseña compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de una infección respiratoria del virus sincicial, por lo cual este antecedente le resta nivel inventivo a la solicitud.

El opositor menciona que (5) W02013186335 del 19/12/2013 enseña compuestos de fórmula (I) para uso como medicina en el tratamiento de una infección respiratoria del virus sincicial. Concluye que este antecedente le resta nivel inventivo a la solicitud.

El opositor argumenta que (6) W02013186334 del 19/12/2013 enseña compuestos derivados de 1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona sustituidos con benzimidazoles, que

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 8327

Ref. Expediente N° NC2017/0002170

son agentes antivirales contra el virus sincicial respiratorio. El opositor concluye que este antecedente resta nivel inventivo al objeto de la solicitud.

El opositor sostiene que (7) W02012080449 del 21/06/2012 enseña compuestos a azabenzimidazoles, que son agentes antivirales contra el virus sincicial respiratorio. El opositor concluye que este antecedente resta nivel inventivo al objeto de la solicitud.

El opositor afirma que (8) W02012080450 del 21/06/2012 enseña compuestos a azabenzimidazoles, que son agentes antivirales contra el virus sincicial respiratorio. El opositor concluye que este antecedente resta nivel inventivo al objeto de la solicitud.

El opositor menciona que (9) W02012080451 del 21/06/2012, enseña imidazopiridinas, que son agentes antivirales contra el virus sincicial respiratorio. El opositor concluye que este antecedente resta nivel inventivo al objeto de la solicitud.

El opositor argumenta que (10) W02012080446 del 21/06/2012 enseña benzimidazoles, que inhiben el virus sincicial respiratorio. Concluye que este antecedente resta nivel inventivo al objeto de la solicitud.

El opositor sostiene que (11) W02010103306 del 16/09/2010 enseña benzimidazoles, que son agentes antivirales; y enseña que estos compuestos pueden ser combinados con uno o más agentes terapéuticos adicionales tales como:

(i) Proteínas N-Inhibidores RSV; (ii) Otros inhibidores de proteína de RSV (por ejemplo aquellos que inhiben la fosfoproteína (P) y proteína larga (L)); (iii) Anticuerpos monoclonales, tales como los anticuerpos de unión a la proteína F; (iv) Compuestos inmunomoduladores de receptores tipo toll; (v) Otros virus respiratorios antivirales (por ejemplo, compuestos anti-influenza y anti-rhinovirus) o (vi) Compuestos anti-inflamatorios; para uso en el tratamiento de RSV. El opositor considera que este antecedente resta nivel inventivo al objeto de la solicitud.

El opositor afirma que (12) W02012080447 del 21/06/2012 enseña un compuesto indol que es un agente antiviral contra el virus sincicial respiratorio, además de su profármaco, N-óxido, sal de adición, amino cuaternario, complejo metálico o una forma isomérica. Y concluye que este antecedente resta nivel inventivo al objeto de la solicitud.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8327

Ref. Expediente N° NC2017/0002170

El opositor menciona que (13) US2013164280 del 27/06/2013 enseña un compuesto pirazolo[1,5-A]pirimidina que tiene actividad antiviral, que es útil para tratar la infección por el virus Pneumovirinae, virus respiratorio sincicial, y enseña *“una composición farmacéutica de dicho compuesto, que comprende además un agente terapéutico seleccionado entre ribavirina, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV, MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, ALN-RSVO y ALX-0171 y sus mezclas”*. Y concluye que este antecedente resta nivel inventivo al objeto de la solicitud.

El opositor argumenta que (14) U62014072554 del 13/03/2014 enseña un compuesto pirazolo[1,5-a]pirimidina que tiene actividad antiviral, que es útil para tratar la infección por el virus Pneumovirinae, virus respiratorio sincicial, y además enseña *“la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos otro agente terapéutico seleccionado de ribavirina, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV, MEDI-557, A-60444, MDT-637, ALN-RSVO y alx-0171, o mezclas”*. Y concluye que este antecedente resta nivel inventivo al objeto de la solicitud.

Respuesta del Solicitante

El solicitante manifiesta que *“La presente invención se basa al menos en parte en el descubrimiento de los inventores de que ciertas combinaciones de análogos de nucleósidos e inhibidores de la proteína de fusión pueden tener efectos sinérgicos cuando se tratan infecciones causadas por el virus sincicial respiratorio (RSV, por sus siglas en inglés). Como se presenta en el Ejemplo 21, una combinación de Compuesto 1 (el metabolito activo del Compuesto A mostrado anteriormente) y un inhibidor de la proteína de fusión tiene el mayor volumen de sinergia ($\mu\text{M}2\%$) de 320% contra RSV, entre otras combinaciones del Compuesto 1, tales como los que tienen un anticuerpo anti-RSV, un inhibidor de la polimerasa, un inhibidor de IMPDH o un interferón. Como se indica en la descripción, las opciones de tratamiento para personas infectadas con RSV son actualmente limitadas con muchos medicamentos disponibles comercialmente diseñados para aliviar los síntomas solamente. Véase de la página 5, línea 17, a la página 6, línea 4, de la descripción de la solicitud en estudio. Por lo tanto, el problema a resolver mediante la presente solicitud es la provisión de una opción de tratamiento eficaz para la infección por RSV que no solo tiene un efecto inhibitorio contra la proliferación de células infectadas con RSV sino que también puede tener una eficacia sinérgica contra el virus.*

Por el contrario, ninguna de las referencias citadas en la oposición ha enseñado o sugerido la combinación ahora reivindicada. Más bien, D1 y D2 describen tres fórmulas generales de análogos de nucleósidos: (I), (II) y (III). D1 y D2 también ejemplifican más de 100 especies, muchas de las cuales han demostrado actividades

Página 6 de 9

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8327

Ref. Expediente N° NC2017/0002170

contra el RSV. Un experto en la técnica que busque un análogo de nucleósido como parte de una terapia de combinación para tratar infecciones por RSV tendría muchos compuestos a partir de los cuales seleccionar como primer agente. Incluso si un experto en la técnica seleccionara el compuesto A específico de las reivindicaciones de la presente solicitud como primer agente para llegar a la invención reclamada, el experto debería seleccionar adicionalmente el segundo agente específico como un inhibidor de la proteína de fusión. Los documentos D3 a D14 no remedian esta deficiencia.

Los documentos D3 a D14 describen derivados de benzimidazol o benzimidazol-2-ona que pueden usarse para tratar infecciones por RSV. Sin embargo, en ninguna parte de estas referencias hay una enseñanza o sugerencia de que estos derivados se pueden usar en combinación con el Compuesto (A) como se muestra anteriormente o que tal combinación puede tener un efecto sinérgico en el tratamiento del RSV. De hecho, al describir la posibilidad de usar estos derivados en combinación con otro agente antiviral (véase, por ejemplo, la página 88, líneas 25-27 de D3; la página 70, líneas 20-22 de D5), el único análogo de nucleósido descrito es ribavirina (véase, por ejemplo, la página 1, líneas 31-33 de D3), la cual tiene una estructura muy diferente del Compuesto (A) como se muestra arriba. Además, D12 específicamente enseña el uso de un derivado de benzimidazol en combinación con agentes terapéuticos adicionales que incluyen anticuerpos, inhibidores de proteína y compuestos inmunomoduladores del receptor tipo toll, ninguno de los cuales es un análogo de nucleósido (página 49-54 de D12). Por lo tanto, D1 a D14 no conducirían a un experto en la técnica en la búsqueda de una terapia de combinación para la infección por RSV a llegar a la combinación del Compuesto (A) y un inhibidor de la proteína de fusión reclamada con una expectativa razonable de éxito.

En vista de todo lo anterior, las nuevas reivindicaciones adjuntas al presente memorial son inventivas sobre los documentos D1 a D14.”

Respuesta de la Oficina

Esta Oficina considera que asiste razón al opositor cuando menciona que la “solicitud de patente pretende proteger en Colombia, un método para aliviar o tratar una infección por virus paramixovirus; el método comprende administrar a un sujeto infectado con el virus paramixovirus, una cantidad eficaz de una combinación del compuesto (A) y uno o más del compuesto (B)...”, por lo cual, de acuerdo con lo establecido por el Art 20 D 486 literal (d), el objeto de las reivindicaciones 1 a 9 no es patentable. Además, dado que la composición mencionada en las reivindicaciones 10 y 11 no está sustentada en la descripción, no es posible hacer búsqueda para materia que no está sustentada.

Página 7 de 9

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 8327

Ref. Expediente N° NC2017/0002170

En relación con los argumentos del solicitante según los cuales *“La presente invención se basa al menos en parte en el descubrimiento de los inventores de que ciertas combinaciones de análogos de nucleósidos e inhibidores de la proteína de fusión pueden tener efectos sinérgicos cuando se tratan infecciones causadas por el virus sincicial respiratorio (RSV, por sus siglas en inglés)... Por lo tanto, el problema a resolver mediante la presente solicitud es la provisión de una opción de tratamiento eficaz para la infección por RSV que no solo tiene un efecto inhibitorio contra la proliferación de células infectadas con RSV sino que también puede tener una eficacia sinérgica contra el virus.”*, esta Oficina resalta que asiste razón al solicitante dado que el objeto de la solicitud consiste en combinaciones de análogos de nucleósidos con inhibidores de la proteína de fusión para tratar infecciones causadas por el virus sincicial respiratorio (RSV, por sus siglas en inglés). Es decir que tanto su objeto, como el problema que se pretende resolver se relaciona con proporcionar un método de tratamiento de la infección por RSV, que no es patentable (Art 20 D 486 literal (d)).

Se reitera que, dado que el objeto de la solicitud no es patentable, no es procedente revisar los documentos 1 a 14 del estado de la técnica mencionados por el opositor.

De manera que esta Oficina considera que la oposición está fundamentada.

8. Conclusión

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

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Página 8 de 9

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

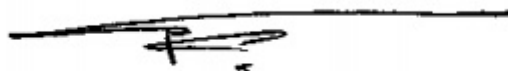
Oficio N° 8327

Ref. Expediente N° NC2017/0002170

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

Elaborado: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ