

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

Oficio N° 14972

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

Descripción:	Radicado N° NC2017/0002170	03/Marzo/2017
	Radicado N° NC2017/0002170	09/Mayo/2017
Reivindicaciones:	Radicado N° NC2017/0002170	03/Marzo/2017
	Radicado N° NC2017/0002170	09/Mayo/2017
	Radicado N° NC2017/0011753	20/Noviembre/2017
	Radicado N° NC2017/0008539	24/Mayo/2018
	Radicado N° NC2017/0002170	19/Noviembre/2018
Oposición	Radicado No NC2017/0008539	23/Agosto/2017
Respuesta Oposición	Radicado No NC2017/0008539	24/Mayo/2018
Prioridad:	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/060,445 Fecha: 06 de octubre de 2014. País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/033,551 Fecha: 05 de agosto de 2014.	

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

Oficio N° **14972**

Ref. Expediente N° NC2017/0002170

	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/060,445 Fecha: 06 de octubre de 2014. País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/182,913 Fecha: 22 de junio de 2015.
--	--

2. 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.

3. Modificaciones aceptadas (Art 34 D 486 y Art 19, 22 y 34 PCT)

Se acepta la modificación realizada al capítulo reivindicatorio bajo radicado N° NC2017/0002170 del 19 de noviembre de 2018, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

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. Con relación a la presente solicitud se realizó el pago de las reivindicaciones adicionales y se estudiarán las reivindicaciones 1 a 10 de acuerdo con el radicado N° NC2017/0002170 del 19 de noviembre de 2018.

Título de la solicitud: “TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA TRATAR UN PARAMIXOVIRUS” (modificado Radicado N° NC2017/0002170 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.

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

Oficio N° 14972

Ref. Expediente N° NC2017/0002170

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, A61K31/506, 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.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1-9 no están sustentadas, dado que dentro de la memoria descriptiva no se desarrollan composiciones farmacéuticas por combinación del compuesto de fórmula A y uno o más compuestos B. Este Despacho enfatiza que las composiciones farmacéuticas por combinación deben ser definidas a través de sus ingredientes activos y excipientes de formulación y se debe probar el efecto técnico de la combinación en la forma farmacéutica que los contiene, la mera sugerencia o yuxtaposición de elementos en una composición farmacéutica de este tipo no es suficiente para superar los requisitos de patentabilidad; de acuerdo con el capítulo descriptivo lo que se evidencia es la administración secuencial e independiente de los ingredientes activos reclamados (A y B), en donde dicha combinación no farmacéutica presenta un efecto sinérgico (ver ejemplo 21); derivado de lo anterior, no es posible extrapolar dicho efecto a una composición farmacéutica unitaria por combinación, es necesario probar igualmente si se mantiene el efecto sinérgico. Ahora bien, de acuerdo con lo definido en el ejemplo 21 de la descripción (modificada mediante Radicado N° NC2017/0002170 del 09 de mayo de 2017), se encuentran elementos técnicos para reclamar no composiciones farmacéuticas sino kit de partes, bajo el entendido que un kit de partes es un conjunto de elementos que presentan un efecto técnico de tipo sinérgico; por lo anterior, se sugiere modificar el preámbulo de las reivindicaciones de “composición farmacéutica (...)” a “Kit de partes (...)”.

En virtud de lo anterior, se hace necesario restringir el alcance de las reivindicaciones a kits de partes que comprenden al compuesto A y 1-ciclopropil-3-[[1-(4-

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

Oficio N° 14972

Ref. Expediente N° NC2017/0002170

hidroxibutil)bencimidazol-2-il]metil]imidazo[4,5-c]piridin-2-ona. Este Despacho aclara que sí bien es cierto los ejemplos no son limitativos y la solicitante puede reclamar un concepto inventivo amplio, no es menos cierto que sólo está probado el efecto sinérgico entre los compuestos arriba mencionados.

La reivindicación 10 no es clara, porque reclama un empaque que comprende a la composición y dentro de la memoria descriptiva no se desarrollan empaques o dispositivos dispensadores; los empaques o dispositivos de entrega se deben definir en términos de sus propias características (dimensiones, materiales, etc) y no en términos de la composición que comprende; se sugiere hacer dependiente esta cláusula de la reivindicación independiente de kit de partes. Además, se sugiere eliminar de la misma la expresión “en donde el aviso refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del fármaco para la administración humana o veterinaria” ya que hace referencia a métodos de tratamiento y de acuerdo con la D. 486 de 2000 los métodos de tratamiento son una excepción a la patentabilidad.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera clara ni suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, ya que dentro de la memoria descriptiva no se desarrollan composiciones farmacéuticas por combinación ni empaques o dispositivos que las contengan.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

6. Análisis de las Oposición

Argumentaciones de Lafranco 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 antiRSV, 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° 14972

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), Med559, 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 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.

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

Oficio N° **14972**

Ref. Expediente N° NC2017/0002170

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 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 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 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-rinovirus) o (vi) Compuestos antiinflamatorios; 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° 14972

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, A60444, 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, MEDI557, A-60444, MDT-637, ALN-RSVO y alx-0171, o mezclas”*. Y concluye que este antecedente resta nivel inventivo al objeto de la solicitud.

Respuestas 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

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

Oficio N° 14972

Ref. Expediente N° NC2017/0002170

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 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-2ona 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

Página 8 de 10

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

Oficio N° 14972

Ref. Expediente N° NC2017/0002170

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.

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 realizar un examen de patentabilidad al capítulo reivindicatorio bajo radicado N° NC2017/0002170 del 19 de noviembre de 2018, toda vez que no está sustentado en la memoria descriptiva y se orienta hacia métodos de tratamiento. De manera que esta Oficina considera que la oposición está fundamentada.

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

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

Oficio N° **14972**

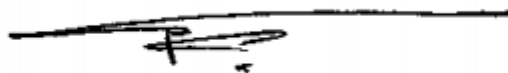
Ref. Expediente N° NC2017/0002170

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.

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 numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: GERMAN ANTONIO CLAVIJO COHEN.
Revisado: GERMAN ANTONIO CLAVIJO COHEN