

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 – 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail:
mdeabogados@cablenet.co
mdelawof@cablenet.co
mdelawof@impsat.net.co

**SEÑOR
SUPERINTEDENTE DE INDUSTRIA Y
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-032692- -00010-0000

Fecha: 2012-07-31 16:27:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 22

REFERENCIA: Expediente No. 07 – 032.692

TÍTULO: "USO DE [D-MEALA]³-[ETVAL]⁴-CICLOSPORINA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIÓN POR HEPATITIS C Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA [D-MEALA]³-[ETVAL]⁴-CICLOSPORINA"

SOLICITANTE: DEBIOPHARM S.A.

TRÁMITE: Recurso de Reposición Resolución No. 36554 del 15 de junio de 2012.

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, en mi condición de apoderado de la sociedad **DEBIOPHARM S.A.** dentro del término legal, presento **RECURSO DE REPOSICIÓN** ante el Superintendente de Industria y Comercio contra el acto administrativo No. 36554 del 15 de junio de 2012.

MOTIVOS DE DISENSO:

Los principales motivos de disenso frente a la Resolución impugnada están basados en el raciocinio efectuado por el Despacho en el estudio de patentabilidad de la invención titulada **"USO DE [D-MEALA]³-[ETVAL]⁴-CICLOSPORINA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIÓN POR HEPATITIS C Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA [D-MEALA]³-[ETVAL]⁴-CICLOSPORINA"**, que conllevo a la negación de la solicitud por las siguientes

razones:

En primer lugar, el criterio esbozado por el Despacho, respecto a que las reivindicaciones 1 a 3 contenidas en el folio 168, no cumplen con el requisito de **nivel inventivo** y por ende las disposiciones de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486.

El Examinador de Patentes basa su estudio en los documentos técnicos o antecedentes denominados **D1 (WO 0001715), D2 (W00023454) y D3 (Biochemical and Biophysical Research communications Vol. 313, no.1).**

Nuestro poderdante no está de acuerdo con los argumentos del Examinador Técnico, por las siguientes razones:

El objetivo de la invención es proporcionar una composición novedosa que comprende una ciclosporina muy específica como primer ingrediente, [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA, demostrando una actividad antivírica mejorada y una alta actividad antiviral llevando a la eliminación de la replicación de HCV en un corto período de tiempo con una citotoxicidad mínima, conjuntamente con una sustancia antiviral seleccionada del grupo que consiste en ribavirina o un interferón alfa como segundo ingrediente.

Los hallazgos con [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA se pueden resumir en lo siguiente:

- [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA tiene una actividad anti-HCV más potente y es menos citotóxica que CsA, como se muestra en un sistema de replicón subgenómico de HCV.
- Esto se ha confirmado en un cultivo celular de hepatoma infectado con un genoma quimérico infeccioso de longitud completa entre las cepas J6 y JFH1 de HCV.
- [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA es capaz de curar células de su replicón de HCV de forma más eficaz que CsA.

- Estos efectos están relacionados con una afinidad de unión a ciclofilina más pronunciada.
- La actividad anti-HCV de la combinación [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA/IFN- α 2a es aditiva.
- [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA se puede usar para tratar pacientes infectados con HCV.

Además, en la presente solicitud se proporcionan compuestos adicionales de ciclosporina A que son menos inmunosupresores, son adecuados y efectivos para el tratamiento de la infección de HCV.

La ciclosporina usada en la presente invención es la [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA, la cual tiene alrededor de 10 veces más alta la actividad antiviral y es 2,5 veces menor la citotoxicidad en comparación con la CsA, lo cual está sustentado en la Tabla 3 de la página 12 de la publicación del PCT/IB05/002940 de la solicitud de la presente invención (ver descripción, página 18) y por lo tanto se demuestra un alto índice de selectividad el cual puede ser ejemplificado por la eliminación del replicón de HCV; además, este resultado está soportado en la Figura 3. La actividad antiviral mejorada de la ciclosporina usada en la presente invención previene la fase de rebote de células del replicón de HCV. Las células tratadas fueron curadas de su replicón de HCV (véase en la página 17, líneas 4 - 13 de la publicación del PCT/IB05/002940).

Por otra parte, en la Figura 4 (según lo explicado en la página 18, líneas 4 a 5) demuestran que la actividad sinérgica es obtenible usando [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA y la sustancia antiviral.

La terapia actual usada, como es una combinación de interferón alfa y de ribavirina, no podía producir una respuesta antiviral sostenida en el 50% de los pacientes

infectados por HCV y particularmente en el 55% de los pacientes infectados con el genotipo 1 de HCV y prevenir la infección de HCV y la recurrencia de HCV llegando la etapa final de la enfermedad como carcinoma hepatocelular o cirrosis. Por otra parte, este tratamiento tiene que ser seguido durante un año y causa efectos secundarios significativos.

El documento **D1** se refiere específicamente a ciclosporinas que son efectivas en el tratamiento del VIH y son menos inmunosupresoras y muy efectivas para inhibir la infección por VIH. Así un experto no consideraría este documento del estado de la técnica como relevante para solucionar su problema. No lleva ninguna incitación para considerar su enseñanza como útil a priori puesto que es acerca del tratamiento de otra infección. Por esta razón, no puede existir una expectativa obvia del experto en la materia que ésta enseñanza particular del documento **D1** sería útil para solucionar el problema y la expectativa de tratar una diferente infección.

Mientras que en el documento **D2** se divulga un método para tratar pacientes que tienen infección crónica de la hepatitis C administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de ribavirina y una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa, pero no se describe ni menciona una composición que comprenda la ciclosporina [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA usada en la presente invención de nuestro poderdante, con una ribavirina o un interferón alfa. Dicho documento no divulga ni sugiere cómo prevenir la infección de HCV y la recurrencia de HCV.

El documento de **D3** no describe ni sugiere cómo prevenir la infección de HCV y la recurrencia de HCV, una disminución de la replicación de HCV se demuestra pero no la eliminación (página 44, columna 1, líneas 3-5 y 8-10 del documento **D3 de Nakagawa**). El documento **D3** difiere de la presente solicitud en que **no proporciona la ciclosporina A específica de la invención** de nuestro poderdante. Además, **no menciona que la ciclosporina A es un tratamiento adecuado para**

la prevención de la infección y de la recurrencia de HCV dando por resultado la eliminación del replicón de HCV.

Por lo anterior, ninguno de los documentos del estado de la técnica citados por el examinador técnico de patentes divulgan o sugieren una composición que comprende [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA en el tratamiento de infección de HCV o en la prevención de la recurrencia de HCV.

Por lo tanto en ausencia de ninguna enseñanza o indicio, en el estado de la técnica, la persona experta en la técnica no esperaría que [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA pueda ser eficaz en el tratamiento de la infección de HCV o la prevención de recurrencia de HCV. Por consiguiente, un técnico experto en la materia no llegaría fácilmente a encontrar una composición farmacéutica que comprenda [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA, es decir desconocida para el tratamiento de la infección de HCV, y una sustancia antiviral que consiste en ribavirina y/o interferón alfa (compuestos usados para el tratamiento de la infección de HCV). Como el éxito de tratar la infección de HCV con [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA no se habría podido esperarse por una persona experta en la técnica, no habría razón del experto para combinar [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA con ribavirina y/o del interferón alfa en una composición farmacéutica para obtener la materia objeto de la Reivindicación 1 sin el beneficio de un análisis retrospectivo.

El solicitante desea manifestar que esta solicitud de patente de invención, ha sido concedida en varios países del mundo, entre otros: República Popular de China, la cual se notifico mediante publicación número CN 201205260030030 del día 1 de junio de 2012, la cual adjuntamos en idioma Inglés y Chino (Ver Anexo 1); Oficina Europea de Patentes concedió la solicitud de patente de invención con el número EP 1 793 844 B1, publicada en el Boletín No. 2010/49 del día 8 de diciembre de 2010 (Ver Anexo 2) y Estados Unidos de América US 7439227 del 21 de octubre de 2008 (Ver Anexo 3)

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 – 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail:
mdeabogados@cable.net.co
mdelawof@cable.net.co
mdelawof@impsat.net.co

Con el fin de precisar y limitar el objetivo de la invención nuestro poderdante modifica el título de la invención por el siguiente: **"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE [D-MEALA]³-[ETVAL]⁴-CICLOSPORINA Y UN ANTIVIRAL DE RIBAVIRINA, O UN INTERFERÓN ALFA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIÓN POR HEPATITIS C"**

Por lo anteriormente mencionado, el efecto obtenido en la presente solicitud, (eliminación del replicón de HCV) efecto de la prevención de recurrencia no se describe, ni sugiere en los documentos **D1, D2 y D3**, lo cual representa una característica distintiva, y queda claramente demostrado que existen diferencias sustanciales entre los compuestos del estado de la técnica con respecto a la composición farmacéutica que se desea proteger en la presente invención, que le imprime el suficientemente **NIVEL INVENTIVO** a la invención de nuestro poderdante.

Por lo expresado anteriormente, queda demostrado que la solicitud de patente de invención de nuestro poderdante cumple con los requisitos técnicos de **NOVEDAD, NIVEL INVENTIVO Y APLICACIÓN INDUSTRIAL** exigidos por la Decisión 486 del Acuerdo de la Comisión de la Comunidad Andina; por consiguiente, los argumentos expuestos en el acto administrativo objeto del presente recurso carecen de fundamento; por lo que solicito comedidamente a su Despacho **REVOCAR** el artículo primero de la Resolución No. 36.554 del 15 de junio de 2012 y se proceda a **CONCEDER** el privilegio solicitado para la presente invención titulada **"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE [D-MEALA]³-[ETVAL]⁴-CICLOSPORINA Y UN ANTIVIRAL DE RIBAVIRINA, O UN INTERFERÓN ALFA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIÓN POR HEPATITIS C"** a nombre de la sociedad **DEBIOPHARM S.A.**, para las reivindicaciones 1 a 3 inclusive.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 – 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail:

mdeabogados@cablenet.co

mdelawof@cablenet.co

mdelawof@impsat.net.co

Atentamente,

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

C.C. No. 19'270.955 de Bogotá

T.P. No. 43.308 del Consejo Superior de la Judicatura.

Anexos:

Anexo 1. Publicación CN 201205260030030 en Chino y español

Anexo 2. Publicación EP 1 793 844 B1.

Anexo 3. Publicación US 7439227.

The State Intellectual Property Office of the People's Republic of China

	Issue Date: June 01, 2012
Application No. or Patent No.: 200580033284.3	Issue Serial No.: 2012052900366500
Applicant or Patentee: Debiopharm SA	
Title: Use of [D-MEALA]3-[ETVAL]4-Cyclosporin for the Treatment of Hepatitis C Infection and Pharmaceutical Composition Comprising Said [D-MEALA]3-[ETVAL]4-Cyclosporin	

Notification to Go Through Registration Formalities

The applicant must pay the following fees by **August 16, 2012** pursuant to Rule 54 of the Implementing Regulations of Patent Law and Announcement 75 of the State Intellectual Property Office:

Patent registration fee	RMB250.0
The Eighth year annuity	RMB2000.0
Patent certificate stamp tax	RMB5.0
Paid	RMB0
Total Due	RMB2255.0

If the applicant pays the above fees by the due date, the State Intellectual Property Office will register the grant of a patent in the Patent Register, issue a patent certificate and announce such grant. The patent will come into force upon the date of the announcement.

If the applicant fails to pay the above fees by the due date or the payment is less than the due amount, the applicant will be deemed to abandon his/her right to obtain the patent.

Remarks:

Official fees may be directly paid or wired through banks or post offices to the State IP Office. For the remittance through post offices, the receiver should be Payment Receipt Depart, the State IP Office, Account No.: 110000860. For the remittance through banks, the receiver should be Patent Office of the State IP Office, Bank: Zhichunlu Branch Office of China Bank, Bank Account No.: 7111710182600166032.

For remittance, the application number, details of official fees and amount of each of official fees must be indicated. Without indication for the application number and details of official fees, none of official fees will be deemed paid.

Examiner: Yan Yao

Examining Department:

Tel: 62356655

Preliminary Examination and Procedure Management Department
(Seal of the State IP Office)

200602 Paper application: Mail to The Receiving Department, State IP Office, No. 6 Xitucheng Rd., Jimengqiao, Haidian District, Beijing, 100088
2010.4 Electronic application: All relevant documents should be submitted in electronic forms through the electronic filing system. Unless otherwise specified, the documents submitted in paper or other forms will be deemed not submitted.

The State Intellectual Property Office of the People's Republic of China

		Issue Date: June 01, 2012
Application No. or Patent No.: 200580033284.3		Issue Serial No.: 2012052600030030
Applicant or Patentee: Debiopharm SA		
Title: Use of [D-MEALA]3-[ETVAL]4-Cyclosporin for the Treatment of Hepatitis C Infection and Pharmaceutical Composition Comprising Said [D-MEALA]3-[ETVAL]4-Cyclosporin		

Notification to Grant an Invention Patent
(For the National Phase of the PCT Application)

1. Upon substantive examination on the above-referenced application, this Office does not find any cause for rejection, and hereby issues this Notification to Grant an Invention Patent, pursuant to the provisions of Article 39 of Patent Law and Rule 54 of its Implementing Regulations.
- After receiving this Notification, the applicant must go through the registration formalities according to the contents in the Notification to Go through Registration Formalities.
- Where the applicant has gone through the registration formalities within the prescribed time limit, the State Intellectual Property Office will make the decision to grant a patent, issue a certificate of invention patent, register and announce such grant. Where the applicant has not gone through the registration formalities within the prescribed time limit, its right to obtain the patent will be deemed to have been abandoned.
2. The above-referenced invention patent application to be granted a patent is on the basis of the following application documents:
- ☐ the Chinese text or Chinese translation of the international application originally filed.
 - ☒ the examination was made on the following documents:
Specification: Paragraphs 6-10, 91-96 submitted as the annexes of the IPER;
Specification: Paragraphs 1-5, 11-90 and 97-132; Drawings; Abstract, submitted on March 30, 2007;
Claims: 1-4, submitted on February 22, 2012.
3. Title of the above-referenced invention patent application to be granted a patent:
- ☒ is not changed.
 - ☐ is changed from _____ to the above title.
4. ☐ "Declaration of abandoning the Patent" with respect to the Patent No. _____ submitted on _____ by the applicant, upon examination:
- ☐ has entered into the procedure of abandoning the patent.
 - ☐ has not entered into the procedure of abandoning the patent, because the patent which the applicant declared to abandon and this patent application are not the same inventions.
5. ☐ The Examiner made *ex officio* amendments on the application documents as follows:
6. Any amendments on the application documents submitted by the applicant on his/its own initiative after the issuance of this notification will not be considered.

Examiner: Ying Xing
Tel: 010-62411044

Examination Department:
Pharmacy and Biotech Examination Department
(Seal of the State IP Office)

210414 Paper application: Mail to The Receiving Department, State IP Office, No. 6 Xitucheng Rd., Jiqingqiao, Haidian District, Beijing, 100088
2010.2 Electronic application: All relevant documents should be submitted in electronic forms through the electronic filing system. Unless otherwise specified, the documents submitted in paper or other forms will be deemed not submitted.



中华人民共和国国家知识产权局

100192

北京市海淀区学清路8号B座1601A 北京安信方达知识产权代理有限公司
陶贻丰 牛利民

发文日:

2012年06月01日

2/9



申请号或专利号: 200580033284.3

发文序号: 2012052900366500

申请人或专利权人: 德比奥法姆股份有限公司

发明创造名称: [D-MEALA]3-[ETVAL]4 环孢菌素用于丙型肝炎感染治疗的应用以及包含所述
[D-MEALA]3-[ETVAL]4-环孢菌素的药物组合物

办理登记手续通知书

根据专利法实施细则第54条及国家知识产权局第75号公告的规定, 申请人应当于2012年08月16日之前缴纳以下费用:

专利登记费	250.0 元	
第8年度年费	2000.0 元	无费减 (减缓标记)
专利证书印花税	5.0 元	
已缴费用	0 元	
应缴费用	2255.0 元	

申请人按期缴纳上述费用的, 国家知识产权局将在专利登记簿上登记专利权的授予, 颁发专利证书, 并予以公告。专利权自公告之日起生效。

申请人期满未缴纳或者未缴足上述费用的, 视为放弃取得专利权的权利。

提示:

费用可以直接到国家知识产权局缴纳, 也可以通过邮局或者银行汇付。如通过邮局汇付, 收款人姓名: 国家知识产权局专利局收费处; 商户客户号: 110000860。如通过银行汇付, 开户银行: 中信银行北京知春路支行; 户名: 中华人民共和国国家知识产权局专利局; 账号: 7111710182600166032。

汇款时应当准确写明申请号、费用名称 (或简称) 及分项金额。未写明申请号和费用名称 (或简称) 的视为未办理缴费手续。

审查员: 姚燕

审查部门: 专利局初审及流程管理部

联系电话: 62356655



200602
2010.4

纸件申请, 回函请寄: 100080 北京市海淀区衙门桥西土城路6号 国家知识产权局专利局初审及流程管理部
电子申请, 应当通过电子专利申请系统以电子文件形式提交相关文件。除另有规定外, 以纸件等其他形式提交的文件视为未提交。



中华人民共和国国家知识产权局

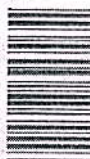
100192

北京市海淀区学清路8号B座1601A 北京安信方达知识产权代理有限公司
陶貽丰 牛利民

发文日:

2012年06月01日

163



申请号或专利号: 200580033284.3

发文序号: 2012052600030030

申请人或专利权人: 德比奥法姆股份有限公司

发明创造名称: [D-MEALA]3-[ETVAL]4 环孢菌素用于丙型肝炎感染治疗的应用以及包含所述
[D-MEALA]3-[ETVAL]4-环孢菌素的药物组合物

授予发明专利权通知书

(进入国家阶段的 PCT 申请)

1. 根据专利法第 39 条及实施细则第 54 条的规定, 上述发明专利申请经实质审查, 没有发现驳回理由, 现作出授予专利权的通知。

申请人收到本通知书后, 还应当依照办理登记手续通知书的内容办理登记手续。

申请人按期办理登记手续后, 国家知识产权局将作出授予专利权的决定, 颁发发明专利证书, 并予以登记和公告。期满未办理登记手续的, 视为放弃取得专利权的权利。

2. 授予专利权的上述发明专利申请是以下列申请文件为基础的:

☐ 原始提交的国际申请的中文文本或中文译文进行的。

☒ 审查是针对下列申请文件进行的:

按国际初步审查报告的附件提交的, 说明书第 6-10、91-96 段;

2007 年 3 月 30 日提交的说明书第 1-5、11-90、97-132 段、说明书附图、说明书摘要;

2012 年 2 月 22 日提交的权利要求第 1-4 项。

3. 授予专利权的上述发明专利申请的名称:

☒ 未变更。

☐ 由 变更为上述发明创造名称。

4. ☐ 申请人于 年 月 日提交专利号为 的“放弃专利权声明”, 经审查:

☐ 进入放弃专利权的程序。

☐ 未进入放弃专利权的程序。理由是: 申请人声明放弃的专利与本发明专利申请不属于相同的发明创造。

5. ☐ 审查员依职权对申请文件修改如下:

6. 在本通知书发出后收到的申请人主动修改的申请文件, 不予考虑。

审查员: 幸颖

联系电话: 010-62411044

审查部门: 医药生物发明审查部



210414
2010.2

纸件申请, 回函请寄: 100088 北京市海淀区前门桥西土城路 6 号 国家知识产权局专利局受理处
电子申请, 应当通过电子专利申请系统以电子文件形式提交相关文件。除另有规定外, 以纸件等其他形式提交的文件视为未提交。

LA OFICINA ESTATAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL DE LA
REPÚBLICA POPULAR DE CHINA

Fecha de Publicación: 1 de junio de 2012
No. de Solicitud o No. de Patente: 200580033284.3
No. de Serie de Publicación: 2012052900366500
Solicitante o Titular de la Patente: Debiopharm SA
Título: Uso de [D-MEALA]3-[ETVAL]4-Ciclosporina para el Tratamiento de la Infección de Hepatitis C y Composición Farmacéutica que Comprende Dicha [D-MEALA]3-[ETVAL]4-Ciclosporina

NOTIFICACIÓN PARA REALIZAR LOS TRÁMITES DE REGISTRO

El solicitante debe pagar los siguientes cargos antes del 16 de agosto de 2012 de conformidad con la Regla 54 de las Regulaciones de Implementación de la Ley de Patentes y el Anuncio 75 de la Oficina Estatal de la propiedad Intelectual:

Cargos de registro de patente	RMB250.0
Anualidad de los ocho años	RMB2000.0
Impuesto de sellos de	
Certificado de patente	RMB5.0
Pagado	RMB0
Total a pagar	RMB2255.0

Si el solicitante paga los honorarios anteriores antes de la fecha de vencimiento, la Oficina de la Propiedad Intelectual registrará la concesión de una patente en el Registro de Patente, emitirá un certificado

DEBIOPHARM

de patente y anunciará dicha concesión. La patente entrará en vigor el día del anuncio.

Si el solicitante no paga los cargos anteriores a la fecha de vencimiento o el pago es menor que la cantidad debida, se considerará que el solicitante abandona su derecho a obtener la patente.

Notas:

Los cargos oficiales deben pagarse directamente o telegrafarse por medio de bancos u oficinas postales a la Oficina Estatal de la IP. Para la remisión a través de oficinas postales, el receptor debe ser el Departamento de Recepción de Pagos, Oficina Estatal de la IP, Cuenta No.: 110000860. Para la remisión a través de bancos, el receptor debe ser la Oficina de Patentes de la misma Oficina Estatal de la IP, Banco Zhichunlu Sucursal de China Bank, Cuenta de Banco No.: 7111710182600166032.

Para la remisión, deben indicarse el número del solicitante, los detalles de cargos oficiales y la cantidad de cada cargo oficial. Sin la indicación del número de solicitud y los detalles de los cargos oficiales, ninguno de los cargos oficiales se considerará como pagado.

Examinador: Yan Yao Departamento Examinador:

Tel.: 62356655 Departamento de Examen Preliminar y
Administración de Procedimientos

(Sello de la Oficina Estatal de la IP)

200602 Solicitud en Papel: Enviar por correo al Departamento de
Recepción, Oficina Estatal de la IP, No. 6 Xitucheng Rd., Jimenqiao,
Distrito de Haidian, Beijing, 100088

2010.4 Solicitud Electrónica: Todos los documentos relevantes deben
enviarse en formas electrónicas a través del sistema de presentación
electrónica. A menos que se especifique otra cosa, los documentos
enviados en papel u otras formas se considerarán como no presentados.

DEBICPHARM

LA OFICINA ESTATAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL DE LA
REPÚBLICA POPULAR DE CHINA

Fecha de Publicación: 1 de junio de 2012

No. de Solicitud o No. de Patente: 200580033284.3

No. de Serie de Publicación: 201205260030030

Solicitante o Titular de la Patente: Debiopharm SA

Título: Uso de [D-MEALA]3-[ETVAL]4-Ciclosporina para el Tratamiento de la Infección de Hepatitis C y Composición Farmacéutica que Comprende Dicha [D-MEALA]3-[ETVAL]4-Ciclosporina

NOTIFICACIÓN PARA CONCEDER UNA PATENTE DE INVENCION

(Para la Fase Nacional de la Solicitud del PCT)

1. Después de un examen sustantivo de la solicitud indicada arriba, esta Oficina no encuentra ningún motivo para un rechazo, y por medio de la presente emite esta Notificación para Conceder una Patente de Invención, conforme con lo previsto en el Artículo 39 de la Ley de Patentes y la Regla 54 de sus Regulaciones de Implementación.

Después de recibir esta notificación, el solicitante debe realizar los trámites de registro de acuerdo con el contenido de la Notificación para Realizar los Trámites de Registro.

Cuando el solicitante ha realizado los trámites de registro en el tiempo límite preestablecido, la Oficina Estatal de la Propiedad Intelectual tomará la decisión de

DEBIOPHARM

conceder una patente, emitir un certificado de patente de invención, registrar y anunciar dicha concesión. Cuando el solicitante no ha realizado los trámites de registro dentro del tiempo límite preestablecido, se considerará que ha abandonado su derecho de obtener la patente.

2. La solicitud de patente de la invención antes mencionada que será concedida es con base en los siguientes documentos de solicitud:

☐ el texto en chino o la traducción china de la solicitud internacional originalmente presentada.

☒ el examen se hizo sobre los siguientes documentos:

Especificación: Párrafos 6-10, 91-96 presentados como los anexos del IPER;

Especificación: Párrafos 1-5, 11-90 y 97-132;
Dibujos; Resumen, presentado el 30 de marzo de 2007;

Reivindicaciones 1-4, presentadas el 22 de febrero de 2012.

3. El título de la solicitud de patente de invención antes mencionada a la que se concederá una patente:

☒ no cambia.

☐ cambia de _____ al título indicado arriba.

4. ☐ "Declaración de abandono de la Patente"

con respecto a la Patente No. _____ presentada el _____
por el solicitante, durante el examen:

☐ ha entrado al proceso de abandono de la patente.

☐ no ha entrado al proceso de abandono de la patente, porque la patente que el solicitante declaró que abandonaba y esta solicitud de patente no son las mismas invenciones.

5. ☐ El examinador hizo enmiendas de oficio en los documentos de solicitud de acuerdo con lo siguiente:

6. ☐ Cualquier enmienda en los documentos de solicitud presentados por el solicitante por iniciativa propia después de emitirse esta notificación no será tomada en consideración.

Examinador: Ying Xing

Departamento Examinador:

Tel.: 010-62411044

Departamento de Examen de Farmacia y
Biotecnología

(Sello de la Oficina Estatal de la IP)

210414 Solicitud en Papel: Enviar por correo al Departamento de
Recepción, Oficina Estatal de la IP, No. 6 Xitucheng Rd., Jimenqiao,
Distrito de Haidian, Beijing, 100088

2010.2 Solicitud Electrónica: Todos los documentos relevantes deben
enviarse en formas electrónicas a través del sistema de presentación
electrónica. A menos que se especifique otra cosa, los documentos
enviados en papel u otras formas se considerarán como no presentados.

DEBIOPHARM



(11) EP 1 793 844 B1

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

- (45) Date of publication and mention of the grant of the patent:
08.12.2010 Bulletin 2010/49

(21) Application number: 05791430.1

(22) Date of filing: 03.10.2005
- (51) Int Cl.:
A61K 38/13 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)

(86) International application number:
PCT/IB2005/002940

(87) International publication number:
WO 2006/038088 (13.04.2006 Gazette 2006/15)

(54) USE OF [D-MEALA]3-[ETVAL]4-CYCLOSPORIN FOR THE TREATMENT OF HEPATITIS C INFECTION
VERWENDUNG VON [D-MEALA]3-[ETVAL]4-CICLOSPORIN ZUR BEHANDLUNG VON HEPATITIS-C-INFEKTION
UTILISATION DE CYCLOSPORINE DANS LE TRAITEMENT D'INFECTIONS A HEPATITE C

(84) Designated Contracting States: AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI SK TR Designated Extension States: AL BA HR MK YU (30) Priority: 01.10.2004 PCT/IB2004/003205 (43) Date of publication of application: 13.06.2007 Bulletin 2007/24 (73) Proprietor: DEBIOPHARM S.A. 1002 Lausanne (CH) (72) Inventors: • SCALFARO, Pietro CH-1005 Lausanne (CH) • DUMONT, Jean-Maurice CH-1009 Pully (CH) • VUAGNIAUX, Grégoire CH-1005 Lausanne (CH) • MAUVERNAY, Rolland-Yves CH-1677 Prez-vers-Siviriez (CH) (74) Representative: Grosfillier, Philippe Andre Roland S.A. Intellectual Property Services Avenue Tissot 15 P.O. Box 1255 1001 Lausanne (CH) (56) References cited: WO-A-00/01715 WO-A-98/28328 WO-A-98/28329 WO-A-2005/021028	• NAKAGAWA M ET AL: "Specific inhibition of hepatitis C virus replication by cyclosporin A" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 313, no. 1, 2 January 2004 (2004-01-02), pages 42-47, XP004479114 ISSN: 0006-291X • WATASHI KOICHI ET AL: "Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes." HEPATOLOGY, vol. 38, no. 5, November 2003 (2003-11), pages 1282-1288, XP009047548 ISSN: 0270-9139 • INOUE K ET AL: "Interferon Combined With Cyclosporine Treatment as an Effective Countermeasure Against Hepatitis C Virus Recurrence in Liver Transplant Patients With End-Stage Hepatitis C Virus Related Disease" TRANSPLANTATION PROCEEDINGS, ORLANDO, FL, US, vol. 37, no. 2, March 2005 (2005-03), pages 1233-1234, XP004860087 ISSN: 0041-1345 • HUBLER F ET AL: "Synthetic routes to NetXaa<4>-cyclosporin A derivatives as potential anti-HIV I drugs" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 37, September 2000 (2000-09), pages 7193-7196, XP004210230 ISSN: 0040-4039
---	---

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

EP 1 793 844 B1

	Example A:	
	Cyclosporin of the invention	10
5	Glycofurool 75	35.95
	Miglycol 812	18
	Cremophor RH40	35.95
	Alpha-Tocopherol	0.1
10	Example B:	
	Cyclosporin of the invention	10
	Tetraglycol	2
	Captex 800	2
15	Nikkol HCO-40	85.9
	Butylhydroxytoluene (BHT)	0.1
	Example C:	
	Cyclosporin of the invention	10
20	Glycofurool 75	39.95
	Miglycol 812	14
	Cremophor RH40	36
	Butylhydroxyanisole (BHA)	0.05-0.1
25	Example D:	
	Cyclosporin of the invention	10
	Tetraglycol	10
	Myritol	5
	Cremophor RH40	74.9
30	Alpha-Tocopherol	0.1
	Example E:	
	Cyclosporin of the invention	10
35	Ethanol	9
	Propylene glycol	8
	Cremophor RH40	41
	Glycerol monolinoleate	32

40 [0073] For individual components of formulations A-D and for methods of preparation see British Patent Appl. No. 2,222,770.

Claims

- 45
1. Use of [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA for the manufacture of a medicinal product for the treatment of HCV infection or the prevention of HCV recurrence.
 2. Use according to claim 1, characterised in that said [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA, being a first ingredient, is to be co-administered or administered separately with at least a second ingredient that is an antiviral drug substance active against HCV selected in the group consisting of ribavirin and an interferon alpha.
 3. A pharmaceutical composition comprising [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA as a first ingredient and at least an antiviral drug substance active against HCV as a second ingredient, characterised in that said second ingredient is selected in the group consisting of ribavirin and an interferon alpha.
 4. The pharmaceutical composition according to claim 3 further comprising a pharmaceutically acceptable carrier and, optionally, a diluent.
- 50
- 55

5. The pharmaceutical composition according to any claim 3 or 4 for use in the treatment of HCV infection or the prevention of HCV recurrence.
6. [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA for use in the treatment of HCV infection or the prevention of HCV recurrence.

Patentansprüche

1. Verwendung von [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA zur Herstellung eines medizinischen Produkts zur Behandlung von HCV-Infektion oder zur Vorbeugung eines Wiederauftretens von HCV.
2. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass das [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA als ein erster Inhaltsstoff gleichzeitig mit oder getrennt von wenigstens einem zweiten Inhaltsstoff, bei dem es sich um einen gegen HCV aktiven antiviralen Arzneistoff, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ribavirin und einem Interferon-alpha, handelt, zu verabreichen ist.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA als einen ersten Inhaltsstoff und wenigstens einen gegen HCV aktiven antiviralen Arzneistoff als einen zweiten Inhaltsstoff, **dadurch gekennzeichnet**, dass der zweite Inhaltsstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Ribavirin und einem Interferon-alpha.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, ferner umfassend einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger und gegebenenfalls ein Verdünnungsmittel.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3 oder 4 zur Verwendung bei der Behandlung von HCV-Infektion oder bei der Vorbeugung eines Wiederauftretens von HCV.
6. [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA zur Verwendung bei der Behandlung von HCV-Infektion oder bei der Vorbeugung eines Wiederauftretens von HCV.

Revendications

1. Utilisation de [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA pour la fabrication d'un médicament pour le traitement d'une infection au VHC ou la prévention d'une récurrence du VHC.
2. Utilisation selon la revendication 1, **caractérisée en ce que** ledit [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA, étant un premier ingrédient, doit être co-administré avec, ou administré séparément de, au moins un second ingrédient, qui est une substance médicamenteuse antivirale active contre le VHC, choisi parmi le groupe constitué de la ribavirine et d'un interféron alpha.
3. Composition pharmaceutique comprenant du [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA comme premier ingrédient et au moins une substance médicamenteuse antivirale active contre le VHC comme second ingrédient, **caractérisée en ce que** ledit second ingrédient est choisi parmi le groupe constitué de la ribavirine et d'un interféron alpha.
4. Composition pharmaceutique selon la revendication 3, comprenant en outre un vecteur pharmaceutiquement acceptable et, éventuellement, un diluant.
5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 3 ou 4 pour utilisation dans le traitement d'une infection au VHC ou la prévention d'une récurrence du VHC.
6. [D-MeAla]³-[EtVal]⁴-CsA pour utilisation dans le traitement d'une infection au VHC ou la prévention d'une récurrence du VHC.



US007439227B2

(12) **United States Patent**
Scalfaro et al.

(10) **Patent No.:** **US 7,439,227 B2**
(45) **Date of Patent:** **Oct. 21, 2008**

(54) **USE OF SELECTED CYCLOSPORINS FOR THE TREATMENT OF HEPATITIS C INFECTION**

WO WO 98/28329 7/1998
WO WO 00/01715 1/2000
WO WO 2005/021028 3/2005

(76) **Inventors:** **Pietro Scalfaro**, 24, Av. Montgibert, Lausanne, Vaud (CH) 1005;
Jean-Maurice Dumont, Chemin de Pierra-Portay 20, Pully, Vaud (CH) 1009;
Gregoire Vuagniaux, Rue Orient-Ville 8, Vaud, Lausanne (CH) 1005;
Roland-Yves Mauvernay, Champ du Moulin, Prez-vers-Siviriez, Fribourg (CH) 1677

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 98 days.

(21) **Appl. No.:** **11/406,800**

(22) **Filed:** **Apr. 12, 2006**

(65) **Prior Publication Data**
US 2006/0252675 A1 Nov. 9, 2006

(51) **Int. Cl.**
A61K 38/13 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** **514/11**

(58) **Field of Classification Search** **None**
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

6,927,208 B1 * 8/2005 Wenger et al. **514/9**

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO WO 98/28328 7/1998

OTHER PUBLICATIONS

Watashi et al., Hepatology, 2003, vol. 38, pp. 1282-1288.*
Nakagawa et al., Specific inhibition of hepatitis C virus replication by cyclosporin A. Biochem. Biophys. Res. Commun. 313: 42-7 (2004).
Watashi, K. et al., Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. Hepatology 38: 1282-1288 (2003).
Inoue K. et al., Interferon combined with cyclosporine treatment as an effective countermeasure . . . Transplantation Proceedings, Orlando, FL, vol. 37, pp. 1233-1234, 2005.
Inoue K. et al., Combined interferon alpha2b and cyclosporin A . . . J. Gastroenterol. 38: 567-72 (2003).
Huebler F. et al., Synthetic routes to NEt-Xaa4-cyclosporin A derivatives as potential anti-HIV 1 drugs. Tetrahedron Lett. (Elsevier, Amsterdam) 41: 7193-6 (2000).
Xia Wei-Liang et al., Inhibitory effect of cyclosporine A on hepatitis B . . . Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International 4: 18-22 (2005) (ISSN 1499-3872).
Hansson M. et al., The nonimmunosuppressive cyclosporin analogs NIM811 and UNIL025 . . . J. Bioenergetics & Biomembranes (Plenum, N.Y.) 36: 407-13 (2004).

* cited by examiner

Primary Examiner—Christopher R. Tate

Assistant Examiner—Roy Teller

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Richard Voellmy

(57) **ABSTRACT**

This invention relates to the use in the treatment of HCV infection, either as single active agents or in combination with another active agent, of a cyclosporin having increased cyclophilin binding activity and essentially lacking immunosuppressive activity.

1 Claim, 2 Drawing Sheets

SEQUENCE LISTING

<160> NUMBER OF SEQ ID NOS: 3

<210> SEQ ID NO 1
<211> LENGTH: 18
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: Artificial Sequence
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: source
<222> LOCATION:
<223> OTHER INFORMATION: /note="Artificial Sequence Description: primer"

<400> SEQUENCE: 1

ccggetacct gcccatc 18

<210> SEQ ID NO 2
<211> LENGTH: 22
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: Artificial Sequence
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: source
<222> LOCATION:
<223> OTHER INFORMATION: /note="Artificial Sequence Description: primer"

<400> SEQUENCE: 2

ccagatcac ctgatcgaca ag 22

<210> SEQ ID NO 3
<211> LENGTH: 24
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: Artificial Sequence
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: source
<222> LOCATION:
<223> OTHER INFORMATION: /note="Artificial Sequence Description: probe"

<400> SEQUENCE: 3

acatcgcatc gagcgagcac gtac 24

The invention claimed is:

I. A method of treating hepatitis C infection in a subject comprising administering to the subject an effective amount of [D-MeAla]3- [EtVal]4- CsA. 45

* * * * *