



Organización CSA Ltda



CSA126893

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119558-00000-0000

Fecha: 2010-09-28 11:45:31

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 86

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-119558

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

PREPARACION DE UNA COMPOSICION FARMACEUTICA

PARA AUMENTAR LA DENSIDAD MINERAL OSEA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

N.V. ORGANON

DOMICILIO

AB OSS, PAISES BAJOS

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119558- -00000-0000

Fecha: 2010-09-28 11:45:31
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 86

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: N. V. ORGANON
Sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Países Bajos.

Dirección: Kloosterstraat 6,
5349 AB Oss,
Países Bajos

Domicilio: AB Oss,
Países Bajos

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Jan Albert GOSSEN
Geurdenhof 55,
5445 AB Oss,
Países Bajos

2. Johannes Petrus Leonardus GERRITS
Staringlaan 1,
6703 GN Wageningen,
Países Bajos

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/053149
Publicación Internacional No. WO 2009/115525 A3

Fecha: 17 de marzo de 2009
Fecha: 24 de septiembre de 2009

6

Título (54)

PREPARACIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA AUMENTAR LA
DENSIDAD MINERAL ÓSEA (Folios 84)

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 038/018

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
EP

(32) Fecha
20 de marzo de 2008

(31) Número de Solicitud
08005279.8

9

Comprobante de pago No.: 10-74,154
Comprobante de pago No.: 10-78,439
Comprobante de pago No.: 10-78,440
Comprobante de pago No.: 10-78,441

Fecha: 6 de septiembre de 2010
Fecha: 20 de septiembre de 2010
Fecha: 20 de septiembre de 2010
Fecha: 20 de septiembre de 2010

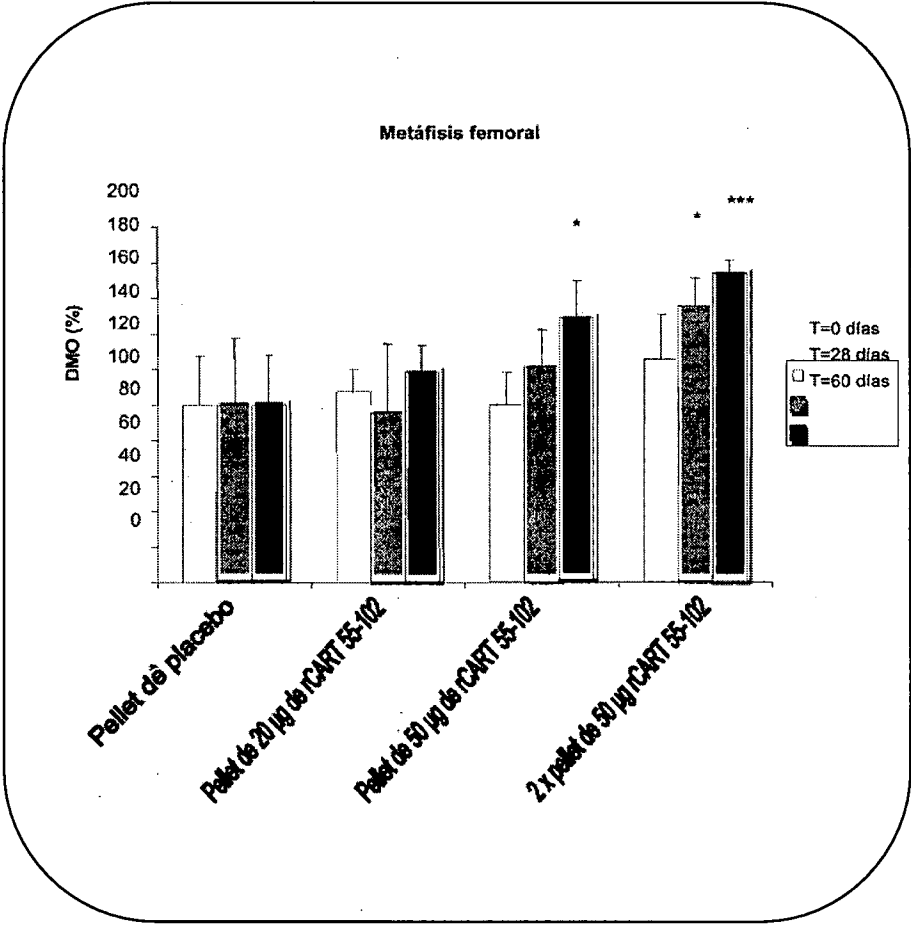
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 3 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$78.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA: *Luz Clemencia de Paez*
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/115525 A3

Descripción:

Páginas 15 en el idioma original

Páginas 14 en español

Reivindicaciones: Número (s) 13

Figuras: Número (s) 4

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/ISA/237.** Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

Notaría Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 8

DE LA ESCRITURA NUMERO:
FECHA: 10/Febrero/2010

654

ACTO O CONTRATO:
PODER GENERAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ



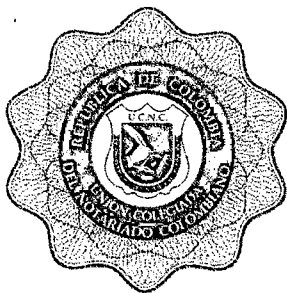
CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 654 -----
----- SEISCIENTOS CINCUENTA Y CUATRO -----
FECHA: FEBRERO DIEZ (10) -----
DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2010) -----
NOTARIA SEXTA (6ª) DE BOGOTA D.C.-----

CLASE DE ACTO: PODER ESPECIAL

RAZON SOCIAL : CAVELIER ABOGADOS NIT : 860.041.367-3

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO

----- Notario Sexto (6º) -----de éste
Círculo Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los
siguientes términos: -----

CONSTANCIA SOBRE COMPARECENCIA Y DECLARACIONES ANTE EL
NOTARIO : -----

COMPARECIO : Con minuta (correo electrónico) compareció el señor
CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO, mayor de edad, vecino de esta
ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de
Bogotá, y dijo: -----

ESTIPULACIONES:

PRIMERA. Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad
denominada CAVELIER ABOGADOS, NIT : 860.041.367-3 domiciliada en
la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. -----

SEGUNDA. Que N.V. ORGANON, sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Holanda, domiciliada en Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss,
Holanda, designó a CAVELIER ABOGADOS como su representante para
la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados
tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que
se protocoliza. -----

TERCERA. Que en su carácter de representante legal de CAVELIER
ABOGADOS, y en desarrollo de la facultad otorgada por N.V. ORGANON,
confiere poder a los abogados LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, T.P.A. No. 23.555,
identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen,
NIDIA OSORIO LOPEZ, T.P.A. No. 73.366, identificada con cédula de
ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, OSCAR FERNANDO CORREA



BARBOSA, T.P.A. No. 71.027, identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá y **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. No. 65.794, identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.-

CUARTO. Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

QUINTO. Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día 5 de noviembre de 2009 por la



01



* 8 9 2 5 4 8 8 7 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

1 DE FEBRERO DE 2010 HORA 15:36:29

R027404463

PAGINA: 1 de 3

* EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRAN JUNTA DIRECTIVA Y REVISOR FISCAL *
* DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA. LAS INSCRIPCIONES DE *
* CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. *
* PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL, QUINTO *
* PISO, O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 5941000 EXTENSION 2899.*

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

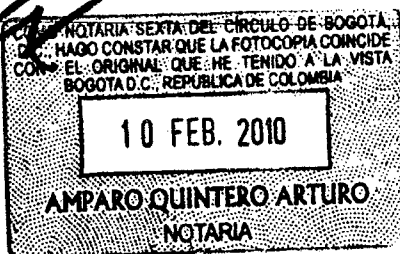
CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).--.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU



NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337
7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO. 1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO. 1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO. 2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO. 2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO. 3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO. 3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO. 4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO. 4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO. 4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO. 4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO. 4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO. 4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO. 5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO. 5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO. 5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO. 5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO. 6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO. 6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO. 6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

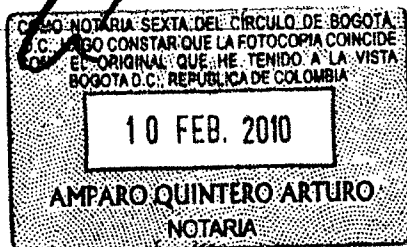
E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN





01



* 8 9 2 5 4 8 8 8 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

1 DE FEBRERO DE 2010

HORA 15:36:29

R027404463

PAGINA: 2 de 3

* * * * *

INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00

VALOR: \$8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

NO. CUOTAS: 1,200.00

VALOR: \$1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

CHAVARRO JORGE

C.C. 000000016209380

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

C.C. 000000035456344

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

PEÑA VALENZUELA DANIEL

C.C. 000000079518915

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

MARIN RUALES GERMAN HUMBERTO

C.C. 000000079155665

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

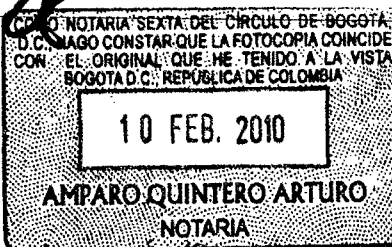
VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES



IMPRESO EN BOGOTA, D.C. - 1999



ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTOR (REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO)	
GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
CAVELIER GAVIRIA GERMAN	C.C. 000000002877924
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

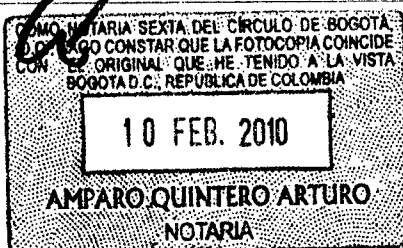
NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE



8



01



* 8 9 2 5 4 8 8 9 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

1 DE FEBRERO DE 2010

HORA 15:36:29

R027404463

PAGINA: 3 de 3

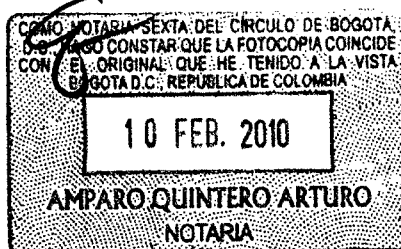
* * * * *

75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : \$ 3,600

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban D.



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35

BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

N.V. ORGANON

domiciliado (s)
en/of

Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss,
The Netherlands

REPRESENTATION

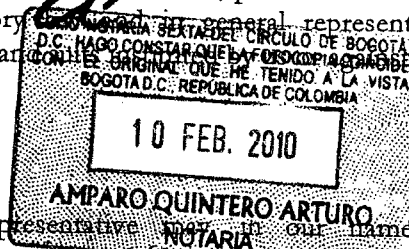
Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Circuito de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, jerzán o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory actions and in general represent us in any actions arising from the above.



The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial



administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

En/in

Por/by

P.M.G.F. van Wezenbeek
Senior Patent Counsel
N.V. Organon

R.P. Prins
General Manager
N.V. Organon

Firma/Signature

Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía. Deberá ser presentado ante Notario Público para que certifique que la persona que firma es quien dice ser. La firma del señor Notario deberá ser legalizada*.

Adicionalmente deberá anexarse copia legalizada* del documento que pruebe la existencia y representación legal de la sociedad.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario. Una sola legalización que incluya ambos documentos sería suficiente.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado

© CAVELIER ABOGADOS

WPCL0299 / ID.159875

Note:

FOR CORPORATIONS

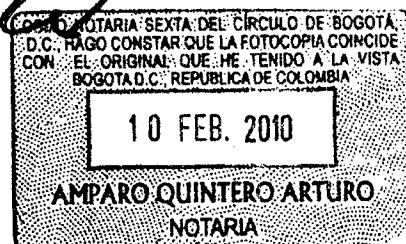
The Representation document should be signed by the Legal Representative of the company. It should be produced before a Notary Public, who should certify that the person signing the same is in fact who he/she purports to be. The Notary's signature should then be legalized*.

In addition a legalized copy* of the document proving the existence and legal representation of the company should also be attached.

*Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise. A single legalization that would include both documents would be sufficient.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the

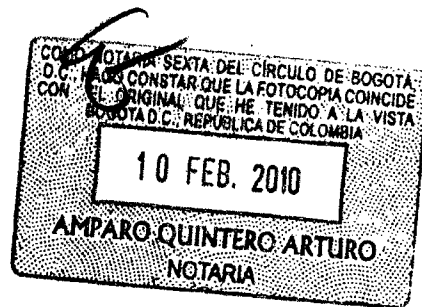


por el otorgante: El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

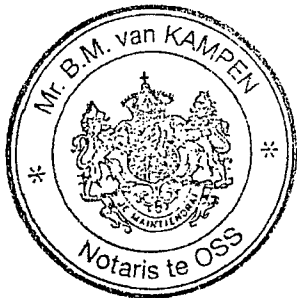
Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.



ACKNOWLEDGEMENT

On this 5th day of November, 2009, the undersigned, mr. Barbara Maria van Kampen, civil law notary, officiating in Oss (The Netherlands), hereby declares that the signature on this document is identical to the signature of Mr **P.M.G.M. van WEZENBEEK**, place of birth Tilburg, date of birth 2 November 1950, who has deposited his signature in person before the notary, on 15 May 2009, by a Deposit Act of a Signature, number 2009-327, which deposit act has been deposited under the minutes of me, civil law notary, by deed, executed by me, civil law notary, on 19 May 2009
Oss, 5 November 2009

(Seal)



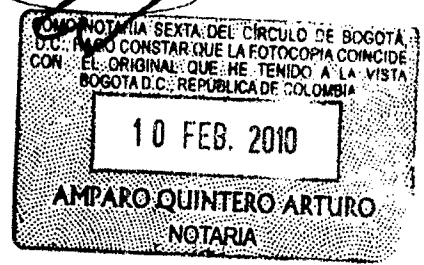
[Signature]
Notary Public

On this 5th day of November, 2009, the undersigned, mr. Barbara Maria van Kampen, civil law notary, officiating in Oss (The Netherlands), hereby declares that the signature on this document is identical to the signature of Mr **R.P. PRINS**, place of birth Alkmaar, date of birth 30 August 1950, who has deposited his signature in person before the notary, on 15 May 2009, by a Deposit Act of a Signature, number 2009-327, which deposit act has been deposited under the minutes of me, civil law notary, by deed, executed by my, civil law notary, on 19 May 2009
Oss, 5 November

(Seal)



[Signature]
Notary Public



11

The undersigned, mr. Barbara Maria van Kampen, civil law notary, officiating in Oss, The Netherlands, declares that this document is a true copy of the original. Oss, the 5th day of November 2009.



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The Netherlands
This public document

2. has been signed by B.M. van Kampen

3. acting in the capacity of civil law notary

4. bears the seal/stamp of B.M. van Kampen
OSS

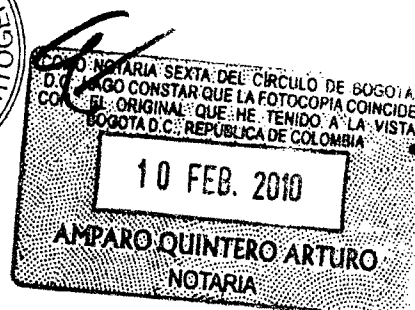
Certified

5. at 's-Hertogenbosch 6. the November 10th 2009

7. by the clerk of the court of 's-Hertogenbosch
A.M. Ennen

8. N° 2009 - 2070

9. Seal/stamp: 10. Signature:



2

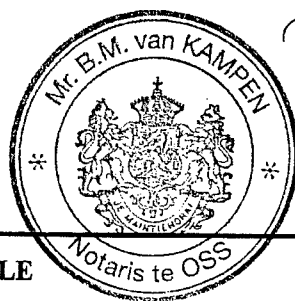
2007.00800

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____
de la compañía N.V. ORGANON
sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de _____
que la dirección de dicha compañía es _____
Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holanda
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.
Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en _____
El _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of P.M.G.F. van Wezenbeek and R.P. Prins
is authentic, that the signatory currently acts in the position of patent Attorney and General Manager
of the company N.V. ORGANON
a company currently existing and organized under the laws of The Netherlands
that the address is _____
Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, The Netherlands
and that the signatory has the power to grant this document.
The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.
Given and signed in Oss
On 3 December 2009

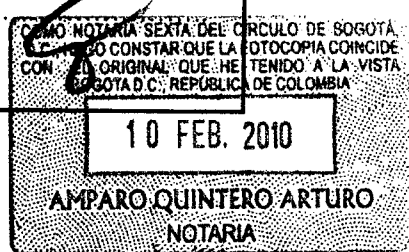


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Country: _____
This public document
- 2. has been signed by _____
- 3. acting in the capacity of _____
- 4. bears the seal/stamp of _____

Certified

- 5. at _____
- 6. the _____
- 7. by _____
- 8. No. _____
- 9. Seal/stamp _____
- 10. Signature _____



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The Netherlands

This public document

2. has been signed by B.M. van Kampen

3. acting in the capacity of Civil law
notary

4. bears the seal/stamp of B.M. van Kampen
Oos

Certified

5. at 's-Hertogenbosch 6. the 7th December 2009

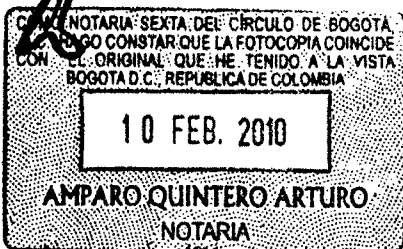
7. by the clerk of the court of 's-Hertogenbosch

8. No 09-2254

9. Seal/stamp:

10. Signature:

J. Heyman



(3)

TRADUCCION OFICIAL NO. 034/2010-

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGUN RESOLUCION NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE DE 1972.

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN OTORGADO POR **N.V. ORGANON**, DOMICILIADA EN KLOOSTERSTRAAT 6, NL-5349 AB OSS, HOLANDA, A **CAVELIER ABOGADOS**.

FIRMADO: P.M.G.F. VAN WEZENBEEK, ASESOR DE PATENTES SENIOR
N.V. ORGANON

FIRMADO: R. P. PRINS, GERENTE GENERAL, N.V. ORGANON

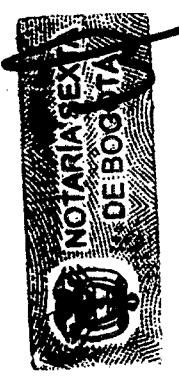
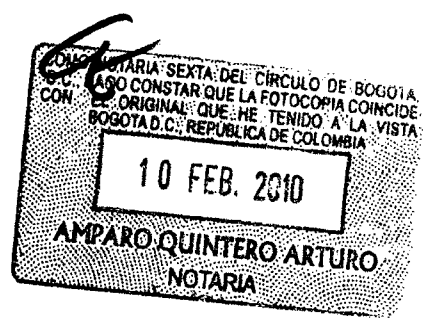
CERTIFICACIÓN:

Este día 5 de Noviembre de 2009, la suscrita BARBARA MARIA VAN KAMPEN, Notario de la Ley Civil que ejerce en Oss (Países Bajos), por medio del presente declara que la firma puesta en este documento es idéntica a la firma del señor P.M.G.M. VAN WEZENBEEK, nacido en Tilburg, el día 2 de Noviembre de 1950, quien ha consignado su firma personalmente ante mí, Notario de la ley civil, el día 15 de Mayo de 2009, por medio del Acto de Firma número 2009-327, el cual ha sido depositado como escritura bajo las minutas mías, del notario de la ley civil, ejecutado por mí, notario de la ley civil, el día 19 de Mayo de 2009.

OSS, 5 de Noviembre de 2009

FIRMADO: BARBARA MARIA VAN KAMPEN

HAY SELLO DEL NOTARIO



TRADUCCION OFICIAL NO. 034/2010-

CERTIFICACIÓN:

Este día 5 de Noviembre de 2009, la suscrita BARBARA MARIA VAN KAMPEN, Notario de la Ley Civil que ejerce en Oss (Países Bajos), por medio del presente declara que la firma puesta en este documento es idéntica a la firma del señor **R. P. PRINS**, nacido en Alkmaar, el día 30 de Agosto de 1950, quien ha consignado su firma personalmente ante mí, notario de la ley civil, el día 15 de Mayo de 2009, por medio del Acto de Firma número 2009-327, el cual ha sido depositado como escritura bajo las minutas mías, del Notario de la ley civil, ejecutado por mí, Notario de la ley civil, el día 19 de Mayo de 2009.

OSS, 5 de Noviembre de 2009

FIRMADO: BARBARA MARIA VAN KAMPEN

HAY SELLO DEL NOTARIO

La suscrita BARBARA MARIA VAN KAMPEN, Notario de la Ley Civil que ejerce en Oss (Países Bajos), por medio del presente declara que el documento adjunto es una copia verdadera del original.

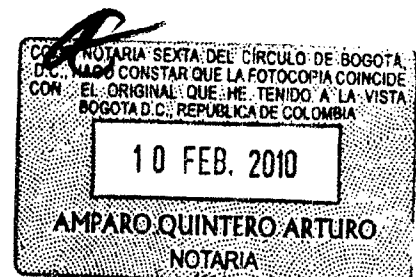
OSS, 5 de Noviembre de 2009

FIRMADO: BARBARA MARIA VAN KAMPEN.

HAY SELLO DEL NOTARIO.



2



APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAÍS: PAÍSES BAJOS

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: B. M. VAN KAMPEN
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO DE LA LEY CIVIL
4. LLEVA EL SELLO DE: B. M. VAN KAMPEN EN OSS

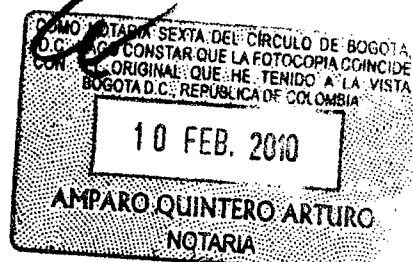
CERTIFICADO

5. EN: 'S-HERTOGENBOSCH
6. EL: 10 DE NOVIEMBRE DE 2009
7. POR: A.M. EN DE LA CORTE DE 'S-HERTOGENBOSCH
8. BAJO EL NO.: 2009-2070
9. SELLO: TRIBUNAL DE JUSTICIA DE 'S-HERTOGENBOSCH
10. FIRMADO: ILEGIBLE

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



15

TRADUCCION OFICIAL NO. 034/2010-

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: que las firmas que anteceden de **P.M.G.F VAN WEZENBEEK Y R. P. PRINS** son auténticas; que los signatarios desempeñan actualmente los cargos de **ASESOR DE PATENTES Y GERENTE GENERAL** de la Compañía **N.V. ORGANON**, Sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo con las leyes de Holanda; que la dirección de dicha compañía es **KLOOSTERSTRAAT 6, NL-5349 AB OSS, HOLANDA**; y que los signatarios tienen la facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado: en Oss, el 3 de Diciembre de 2009

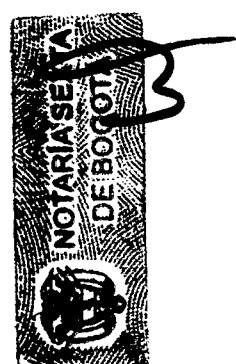
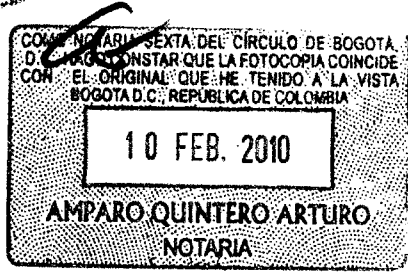
FIRMADO: B.M. VAN KAMPEN, NOTARIO EN OSS.

HAY SELLO DEL NOTARIO.

Handwritten signature



4



ESPACIO

EN

BLANCO

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAÍS: HOLANDA

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: B.M. VAN KAMPEN

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO DE LA LEY CIVIL EN OSS

4. LLEVA EL SELLO DE:

CERTIFICADO

5. EN: 's-HERTOGENBOSCH

6. EL: 7 DE DICIEMBRE DE 2009

7. POR: OFICIAL DE LA CORTE EN 's-HERTOGENBOSCH

8. BAJO EL NO.: **09-2254**

9. SELLO: CORTE DE 's-HERTOGENBOSCH

10. FIRMADO: E. MEYMAN

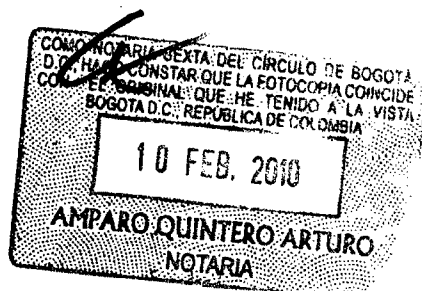
LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemone

HELENA URIBE DE LEMONE

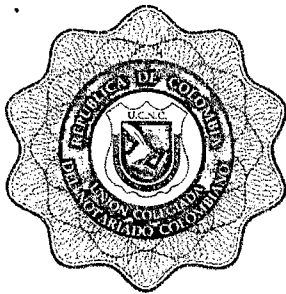


5



7 700004 311241

3



Sociedad **N.V. ORGANON** documento que está debidamente legalizado por Apostilla. -----

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme

con el contenido de esta escritura pública. -----

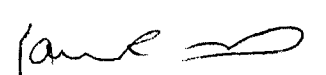
HASTA AQUI LA MINUTA

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION : Leída la presente escritura pública por el Compareciente y habiéndosele hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartió su aprobación y en constancia la firma por ante mí el Notario que AUTORIZA. -----

DERECHOS NOTARIALES : RESOLUCION 10301 del 17 de diciembre año 2009, \$ 42.860 ----- IVA \$ 15.828 -----

PAPEL NOTARIAL : Esta escritura se extendió en las hojas de papel sellado números : AA- 7-700004-311258 - 7-700004-311241 -----
ENMENDADO (10). SI VALE

EN BLANCO... EN BLANCO


CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

CC.No.

Representante legal **CAVELIER ABOGADOS**



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIO SEXTO (6°) DE BOGOTA D.C.

ELABORO : Mac.2010-PODER 607

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

ES FIEL Y OCTAVA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 654 DE FECHA 10 DE FEBRERO DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO EN 13 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. SEPTIEMBRE 08 DE 2010

RESOLUCION 01 DE 2008

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



WORLDWIDE ASSIGNMENT

WHEREAS, WE,

- (1) Jan Albert Gossen, located at Oss, Netherlands,
- (2) Johannes Petrus Leonardus Gerrits, located at Oss, Netherlands,

(hereinafter ASSIGNORS), are the inventors of the invention claimed in

PREPARATION OF A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INCREASING BONE MINERAL

for which we have filed/will be filing an application in the European Patent Office officially identified* as EPO Application Number 08005279.8 filed on March 20, 2008, and/or in the United States Patent and Trademark Office officially identified* as Application Number 12/407,404 filed on March 19, 2009, and/or in the European Receiving Office of the World Intellectual Property Organization officially identified* as International Patent Application Number PCT/EP2009/053149 filed on 03/17/2009; and

WHEREAS, **N.V. Organon**, a corporation organized under the laws of the Netherlands, having its principal office at Kloosterstraat 6, 5349 AB, Oss, the Netherlands, (hereinafter **ASSIGNEE**), is desirous of obtaining the entire right, title and interest in, to and under the invention disclosed in said application or applications;

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, we, said ASSIGNORS, do each hereby sell, assign and transfer to said **ASSIGNEE** our entire right, title and interest in all countries of the world in and to our invention described in said patent application or applications, in and to the right to file patent applications in the name of **ASSIGNEE**, its designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid invention in all countries of the world, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any other international arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that are granted from any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said invention, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEE**, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which all Letters Patent therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

AND WE HEREBY covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing invention, patent applications, and Letters Patent and continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof in **ASSIGNEE**, its successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute any additional or divisional applications for patents for said invention, or any part or parts thereof, and applications for patents of confirmation, registration and importation based on said Letters Patent and on Letters Patent issuing from said additional or divisional applications and reissues, renewals and extensions therefor, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEE**, its successors, assigns or other legal representatives.

And we further covenant and agree that we will at any time, upon request, communicate to **ASSIGNEE**, its successors, assigns or other legal representatives, any facts relating to the said invention and Letters Patent, or the history thereof known to us, and will testify as to the same in any interference, litigation, or any other legal proceeding, when requested to do so.

*We hereby authorize **ASSIGNEE** to insert in this instrument the Application Number or Numbers and the filing dates of said applications for Letters Patent when officially notified thereof.

19

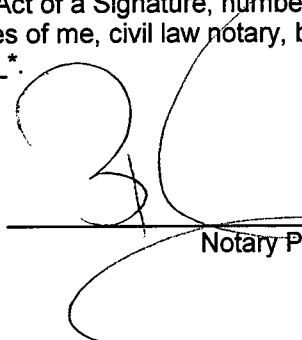
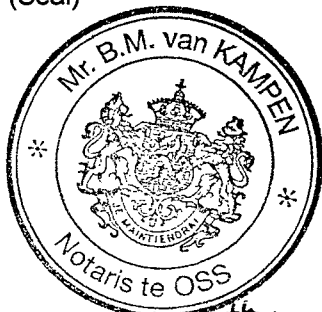
Executed this 10th day of June, 2009.

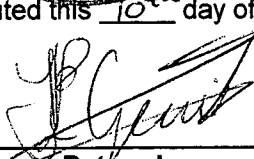
Jan Albert Gossen L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

On this 10th day of June, 2009, the undersigned, mr. Barbara Maria van Kampen, civil law notary, officiating in Oss (The Netherlands), hereby declares that the signature on this document is identical to the signature of Mr/Ms Jan Albert Gossen*, place of birth Ruinerwold*, date of birth 16 August 1961*, who has deposited his/her signature in person before me, civil law notary, on 10 June 2009*, by a Deposit Act of a Signature, number 2009-364*, which deposit act has been deposited under the minutes of me, civil law notary, by deed, executed by me, civil law notary on 10 June 2009*.
Oss, 10 June 2009*

(Seal)



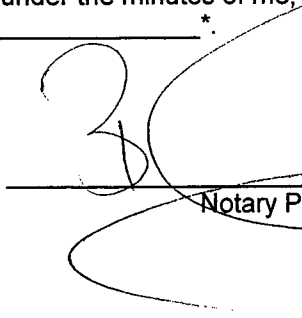
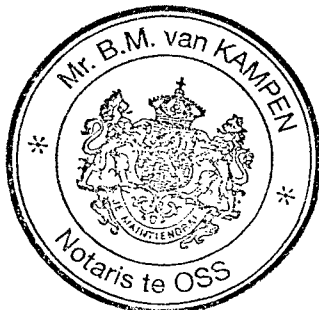
Notary PublicExecuted this 10th day of June, 2009.

Johannes Petrus Leonardus Gerrits L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

On this 10th day of June, 2009, the undersigned, mr. Barbara Maria van Kampen, civil law notary, officiating in Oss (The Netherlands), hereby declares that the signature on this document is identical to the signature of Mr/Ms Johannes Petrus Leonardus Gerrits*, place of birth OSS*, date of birth 7 July 1970*, who has deposited his/her signature in person before me, civil law notary, on 10 June 2009*, by a Deposit Act of a Signature, number 2009-364*, which deposit act has been deposited under the minutes of me, civil law notary, by deed, executed by me, civil law notary on 10 June 2009*.
Oss, 10 June 2009*

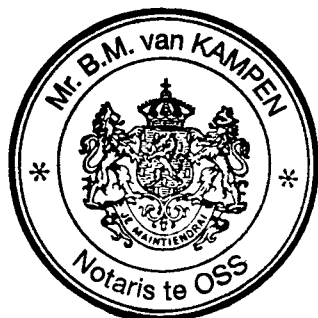
(Seal)



Notary Public

20

The undersigned, mr. Barbara Maria van Kampen, civil law notary, officiating in Oss, The Netherlands, declares that this document is a true copy of the original. Oss, the 4th day of August 2010.



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The Netherlands

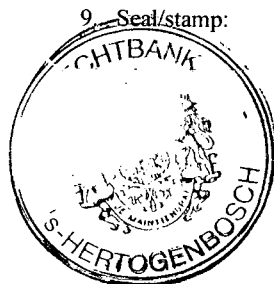
This public document

2. has been signed by B.M. van Kampen
3. acting in the capacity of civil law notary
4. bears the seal/stamp of B.M van Kampen at Oss

Certified

5. at 's-Hertogenbosch 6. the 5th of August 2010
7. by the clerk of the court of 's-Hertogenbosch,
O.T.W.M. Claassen
8. N° 10-1494

9. Seal/stamp:



10. Signature:

O.T.W.M. Claassen

21

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 09.06/10a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

EXPEDIENTE PATENTE: 2008.059US

CESIÓN MUNDIAL

CONSIDERANDO QUE NOSOTROS,

- (1) Jan Albert Gossen, domiciliado en Oss, Países Bajos
- (2) Johannes Petrus Leonardus Gerrits, domiciliado en Oss, Países Bajos

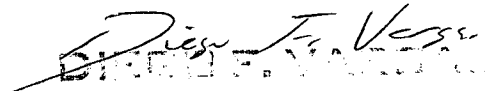
(denominados en adelante como CEDENTES), somos los inventores de la invención reivindicada en

PREPARACIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

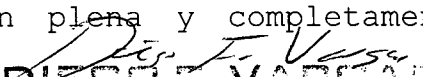
PARA INCREMENTAR EL MINERAL ÓSEO

para la cual hemos presentado/presentaremos una solicitud en la Oficina Europea de Patentes identificada como la Solicitud EPO Número 08005279.8, presentada el 20 de marzo de 2008 y/o ante la oficina de marcas y patentes de los Estados Unidos, identificada oficialmente como la Solicitud Número 12/407,404, presentada el 19 de marzo de 2009, y/o en la oficina de recibo europea de la Organización Mundial de Propiedad Intelectual identificada oficialmente como la Solicitud Internacional de Patente Número PCT/EP2009/053149, presentada el 03/17/2009; y

CONSIDERANDO, que **N.V. Organon**, una sociedad por acciones organizada de conformidad con las leyes de Países Bajos, domiciliada en Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, - Países Bajos, (denominada en adelante **CESIONARIO**), desea adquirir todo el derecho, título e interés en y a la invención divulgada en dicha solicitud o solicitudes;


DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS -- INGLÉS - ESPAÑOL ₁
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

POR CONSIGUIENTE, por contraprestación legal y válida, el recibo de la cual se reconoce por el presente, nosotros, los mencionados CEDENTES, por el presente vendemos, cedemos y transferimos a dicho **CESIONARIO** todo nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo en y a nuestra invención descrita en dicha solicitud o solicitudes de patente, así como el derecho de presentar solicitudes de patente a nombre del **CESIONARIO**, de sus designados, o a nombre de cualquiera y todos nosotros, según elija, respecto a la anterior invención en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los anteriores países que se deriven de la solicitud de patente identificada anteriormente de conformidad con la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, de conformidad con la Convención Interamericana relativa a Invenciones, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y de conformidad con cualquier acuerdo internacional respecto al cual los Estados Unidos actualmente sea o posteriormente llegue a ser signatario, así como a cualquier y todas las patentes de invención que lleguen a ser otorgadas a cualquiera de las anteriormente mencionadas solicitudes de patente y a todas las solicitudes que reivindiquen los beneficios de prioridad con respecto a una solicitud provisional de patente o de otras solicitudes presentadas para dicha invención, así como a cualquier y todas las continuaciones, divisiones, nuevas publicaciones y prórrogas para cualquiera de dichas patentes de invención, para que las mismas sean tenidas y disfrutadas por parte de dicho **CESIONARIO**, de sus sucesores, cesionarios y otros representantes legales, hasta la conclusión de los términos para los cuales les hayan sido otorgado las patentes de invención, tan plena y completamente como las


DIEGO F. VAREZ Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

MINISTERIO DE JUSTICIA

23

mismas hubieran sido tenidas y disfrutadas por nosotros, si no se hubiera realizado esta cesión y venta.

Y POR EL PRESENTE acordamos y nos comprometemos a suscribir y entregar en cualquier momento, a solicitud y por cuenta del **CESIONARIO**, todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título de la anterior invención, de las solicitudes de patente y de las patentes de invención y continuaciones, divisiones, nuevas publicaciones, renovaciones y prórrogas de las mismas en el **CESIONARIO**, en sus sucesores, cesionarios y otros representantes legales, incluyendo la suscripción y obtención de cualquier y todos los documentos adicionales que den fe de esta cesión y venta, según sea necesario o conveniente para la inscripción de la misma en la oficina de patente de cualquier país concerniente, y que suscribiremos, en cualquier momento, a petición y por cuenta del **CESIONARIO**, cualquier solicitud adicional o divisional de patente para dicha invención o para cualquier parte o partes de la misma y solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación con base en dicha patente de invención y en las patentes de invención que se expidan para dichas solicitudes adicionales o divisionales, así como para nuevas publicaciones, renovaciones y prórrogas de las mismas y que realizaremos todos los juramentos y declaraciones legítimos y efectuaremos todos los actos legales que se requieran para obtener las mismas o para asistir en dicha obtención, sin compensación adicional, pero por cuenta del **CESIONARIO**, de sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

Y adicionalmente acordamos y nos comprometemos a comunicarle, en cualquier momento, por petición, al **CESIONARIO**, a sus sucesores,

Don F. J. Vazquez

TRADUCCION INTERINTELE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

MINISTERIO DE JUSTICIA

cesionarios y otros representantes legales, todos los hechos relativos a dicha invención y patentes de invención o la historia de las mismas que sean de nuestro conocimiento y a testificar respecto a los mismos en cualquier interferencia, litigio o en cualquier otro proceso legal, cuando así nos sea solicitado.

Por el presente autorizamos al **CESIONARIO** para que inscriba el número o números de solicitud y las fechas de presentación de dichas solicitudes de patente de invención cuando los mismos sean oficialmente notificados.

Suscrito hoy 10 de junio de 2009

Firma Ilegible
Jan Albert Gossen

RECONOCIMIENTO

Hoy 10 de junio de 2009, el suscrito, señor Barbara Maria van Kampen, notario de ley civil, ejerciendo en Oss (Países Bajos), por el presente declara que la firma en este documento es idéntica a la firma del Sr. Jan Albert Gossen, lugar de nacimiento Ruinerwold, fecha de nacimiento 16 de agosto de 1961, quien realizó su firma en persona ante mí, notario de ley civil, el 10 de junio de 2009, mediante Acta de Depósito de Firma, número 2009-364, depósito el cual ha sido realizado de conformidad con las actas de este servidor, notario de ley civil, mediante escritura, suscrita por mí, notario de ley civil el 10 de junio de 2009.

Oss, 10 de junio de 2009

(Sello)

Firma Ilegible
Notario Público

Diers F. Vers...
DIERSTADT, F. J. VAN DER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

Suscrito hoy 10 de junio de 2009

Firma Ilegible
Johannes Petrus Leonardus Gerrits

RECONOCIMIENTO

Hoy 10 de junio de 2010, el suscrito, señor Barbara Maria van Kampen, notario de ley civil, ejerciendo en Oss (Países Bajos), por el presente declara que la firma en este documento es idéntica a la firma del Sr. **Johannes Petrus Leonardus Gerits**, lugar de nacimiento OSS, fecha de nacimiento 7 de julio de 1970, quien realizó su firma en persona ante mí, notario de ley civil, el 10 de junio de 2009, mediante Acta de Depósito de Firma, número 2009-364, depósito el cual ha sido realizado de conformidad con las actas de este servidor, notario de ley civil, mediante escritura, suscrita por mí, notario de ley civil el 10 de junio de 2009.

Oss, 10 de junio de 2009

(Sello)

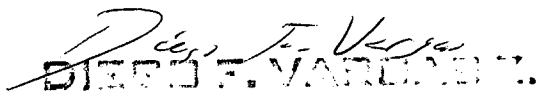
Firma Ilegible
Notario Público

El suscrito señor Barbara Maria van Kampen, notario de ley civil, ejerciendo en Oss, Países Bajos, declara que este documento es una copia fiel del original.

Oss, 4 de agosto de 2010.

Sello Notarial

Firma Ilegible


Diego F. VARDINA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

APOSTILLA
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Países Bajos

- Este documento público
2. ha sido firmado por B.M. van Kampen
3. actuando en calidad de notario de ley civil
4. lleva el sello/estampilla del Sr. B.M. van Kampen de Oss

Certificado

5. en 's-Hertogenbosch
6. El 5 de agosto 2010
7. por el Secretario del Tribunal de 's-Hertogenbosch
O.T.W.M. Claassen
8. No. 10-1494
9. Sello/estampilla:
10. Firma:

Firma Ilegible

O.T.W.M. Claassen

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-177140\WPCL002H\COLO 00299-841-035-7

CP:1248 TMIN: 55

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

217

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 September 2009 (24.09.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/115525 A3

- (51) International Patent Classification:
A61K 38/18 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2009/053149
- (22) International Filing Date:
17 March 2009 (17.03.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
08005279.8 20 March 2008 (20.03.2008) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): N.V. ORGANON [NL/NL]; Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss (NL).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): GOSSEN, Jan Albert [NL/NL]; Geurdenhof 55, NL-5445 BA Oss (NL). GERRITS, Johannes Petrus Leonardus [NL/NL]; Starlinglaan 1, NL-6703 GN Wageningen (NL).
- (74) Agent: VAN DEN BROEK, Leon; Schering-Plough, Intellectual Property Department, P.O. Box 20, NL-5340 BH OSS (NL).

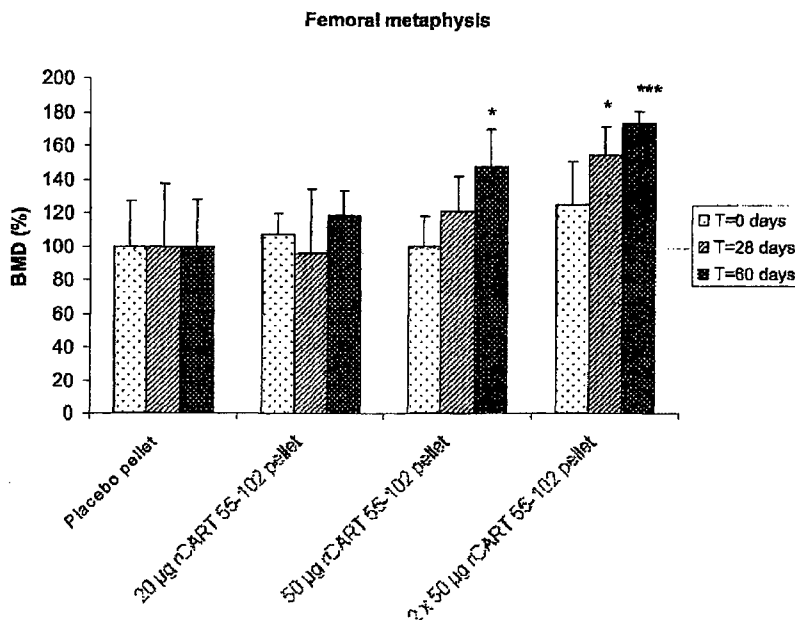
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

[Continued on next page]

(54) Title: PREPARATION OF A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INCREASING BONE MINERAL DENSITY



(57) Abstract: The present invention relates to the use of a cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART)-derived peptide for the preparation of a pharmaceutical composition for increasing bone mineral density by continuously providing elevated serum levels of the CART-derived peptide in a subject to be treated. Suitably, the elevated serum levels of the CART-derived peptide are continuously provided through slow release of the CART-derived peptide over an extended period of time from a slow release formulation.

WO 2009/115525 A3

28

WO 2009/115525 A3



(88) Date of publication of the international search report:
18 March 2010

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 September 2009 (24.09.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/115525 A2

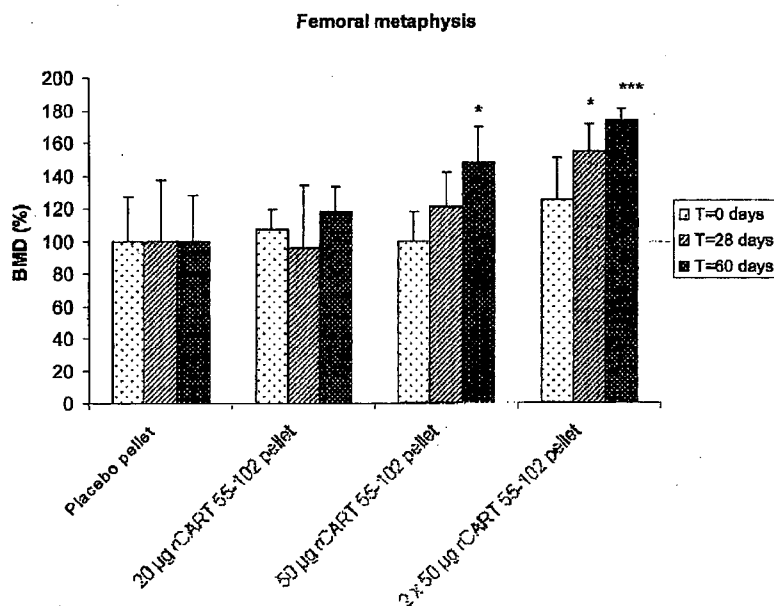
- (51) International Patent Classification:
A61K 38/18 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2009/053149
- (22) International Filing Date:
17 March 2009 (17.03.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
08005279.8 20 March 2008 (20.03.2008) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): N.V. ORGANON [NL/NL]; Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss (NL).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): GOSSEN, Jan Albert [NL/NL]; Geurdenhof 55, NL-5445 BA Oss (NL). GERRITS, Johannes Petrus Leonardus [NL/NL]; Star- inglaan 1, NL-6703 GN Wageningen (NL).
- (74) Agent: VAN SOMEREN, Petronella F.H.M.; Sweel- inckplein 1, NL-2517 GK Den Haag (NL).

- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: PREPARATION OF A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INCREASING BONE MINERAL DENSITY



(57) Abstract: The present invention relates to the use of a cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART)-derived peptide for the preparation of a pharmaceutical composition for increasing bone mineral density by continuously providing elevated serum levels of the CART-derived peptide in a subject to be treated. Suitably, the elevated serum levels of the CART-derived peptide are continuously provided through slow release of the CART-derived peptide over an extended period of time from a slow release formulation.

PREPARATION OF A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INCREASING
BONE MINERAL DENSITY

BACKGROUND

5 The present invention relates to the preparation of
a pharmaceutical composition for increasing bone mineral
density (BMD).

 A decrease in bone mineral density occurs for
example in osteoporosis. Osteoporosis is an established and
10 well-defined disease that affects more than 75 million
people in Europe, Japan and the USA, and causes more than
2.3 million fractures annually in Europe and the USA alone.

 Low bone mineral density and micro architectural
deterioration of bone tissue lead to an increase in bone
15 fragility. Loss of bone mineral density occurs with
advancing age and rates of fracture increase markedly with
age, giving rise to significant morbidity and some
mortality.

 Osteoporosis does not only cause fractures, it also
20 causes people to become bedridden with secondary
complications that may be life-threatening in the elderly.
Since osteoporosis also causes back pain and loss of height,
prevention of the disease and its associated fractures is
essential for maintaining health, quality of life, and
25 independence among the elderly.

 Osteoporosis is three times more common in women
than in men, partly because women have a lower peak bone
mass and partly because of the hormonal changes that occur
at the menopause. Estrogens have an important function in
30 preserving bone mass during adulthood, and bone loss occurs
as levels decline, usually from around the age of 50 years.
In addition, women live longer than men and therefore have
greater reductions in bone mass.

Osteoporosis itself has no specific symptoms. Its main consequence is the increased risk of fracture.

Osteoporotic fractures are those that occur in situations where healthy people would not normally break a bone.

5 Typical fragility fractures occur in the vertebral column, hip and wrist. In addition, the increased risk of falling associated with aging may also lead to fractures.

Various drugs, such as those used in the treatment of breast cancer, are known to cause bone loss. Bone mineral
10 density can also decrease through inactivity, for example caused by bed rest. The bone loss in these cases is often reversible.

It is the object of the present invention to provide a novel therapy for increasing bone mineral density, in
15 particular for use in the treatment of osteoporosis and reversible bone loss, such as resulting from drug use or inactivity.

Cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART) is a peptide/neurotransmitter expressed in the central
20 (hypothalamus, pituitary), peripheral and enteric nervous system. In addition, CART is also expressed in the pancreas (endocrine cells), in the gastrointestinal tract (G cells) and in ovary. CART is thought to be involved in feeding, drug reward, stress and cardiovascular function.

25 CART is furthermore described to play a role in bone resorption in Elefteriou et al., (Nature 434:514-520 (2005)), who identified CART when analyzing mice lacking either leptin ((ob/ob) mice) or its receptor ((db/db) mice). These mutant mice were characterized by phenotypic
30 abnormalities, such as being obese and sterile and having a low sympathetic tone and a high bone mass. CART is mainly expressed in the hypothalamus but expression has also been observed in the pituitary, pancreas and adrenal gland.)

Expression in hypothalamic neurons is increased by leptin injection and is absent in *ob/ob* mice. CART knockout mice have no overt phenotypic abnormalities, but are mainly characterized by low bone mass (~50% reduced BV/TV (bone volume/tissue volume)).

CART expression has also been analyzed in *Mc4R*^{-/-} mice. Deok Ahn et al. (*Endocrinology* 147(7):3196-3202 (2006)) disclosed that humans or mice lacking an allele of *Mc4r* display a decrease in bone resorption parameters, high bone mass and an increase in CART serum levels and/or hypothalamic expression. In addition, it is described that CART signalling accounts for a decrease in bone resorption.

SUMMARY OF THE INVENTION

In the research that led to the invention it was surprisingly found that treatment of mice with rCART55-102 peptide using a slow release system results in a robust increase of BMD and other relevant bone parameters. Rodents, such as rat and mouse, are a well-accepted animal model for osteoporosis and the results obtained therein may thus be extrapolated to humans.

The above-mentioned literature studies are all directed to the endogenous increase in hypothalamic CART expression of CART. According to the invention it was shown that the peripheral increase of exogenous CART in serum results in an increase in bone mineral density. This could not have been expected in view of the literature described above.

The invention thus relates to the use of a cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART)-derived peptide that has the biological activity of human CART for the preparation of a pharmaceutical composition for increasing bone mineral density for the treatment or prevention of

bone-mass diseases and for fracture repair, wherein the treatment comprises continuously providing elevated serum levels of the CART-derived peptide in a subject to be treated.

5

FIGURES

Figure 1: Protein alignment of human, mouse and rat CART. * indicates homology between mouse rat and human CART sequence. In bold the human CART42-89 is indicated.

10

Figure 2: Trabecular bone mineral density (BMD) data of distal femurs at T=0, 28 and 60 days from control mice and mice implanted with rCART55-102 slow release pellets (*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001).

Figure 3: Trabecular bone mineral density of distal femur at T=30 days of mice with rCART55-102 slow release pellets or mice treated with daily injections of rCART55-102 peptide.

Figure 4: Rat CART55-102 induced suppression of FSH-induced 17 β -estradiol (E2) production in bovine granulosa cells.

20

DETAILED DESCRIPTION

The present invention provides the use of a CART-derived peptide for the preparation of a pharmaceutical composition for increasing bone mineral density and/or bone mass by continuously inducing elevated serum levels of the CART-derived peptide in a subject to be treated.

CART is a neuropeptide that has received much attention as a potential mediator of feeding behaviour and body-weight regulation in mammals. The human CART gene maps to chromosome 5q13-14, a locus that has previously been shown to be a susceptibility locus for obesity.

30

34

CART is evolutionarily very well conserved between species (95% amino acid identity between rat and human) with 100% identity in the amino terminal region of the peptide. This region is present in all biologically active CART peptides and contains 6 cysteine residues that are strictly conserved in every species. Disruption of disulfide links results in loss of biological activity.

The full-length prepro-CART of the rat consists of 129 amino acids. Full length human CART comprises 116 amino acids. Without the signal peptide (residues 1-27) the rat pro-CART has either 102 residues (long form) or 89 residues (short) form. To date a number of biologically active CART peptides have been described: CART55-102 and CART62-102 in rodents and CART42-89 and CART49-89 in humans.

The most widely investigated product of the CART precursor is rCART55-102, which is generally referred to as CART. The biological activity of rCART55-102 has been described in the context of a variety of biological models including e.g. locomotor activity, feeding and anxiety pre-pulse inhibition. Shorter versions have also been shown to retain biological activity but have not been described in detail. In Figure 1 the protein sequence alignment of human, mouse and rat and the structure of CART are shown.

In an embodiment of the invention, the cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART)-derived peptide is the full-length cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART) itself, in particular the rat, mouse or human forms of 129 and 116 amino acids, respectively. The full length CART can be obtained either recombinantly (Thim L. et al., *FEBS Letters* 428:263-268 (1998); Coucero et al., *Protein expression and purification* 32:185-193 (2003)), or by peptide synthesis (Coucero et al., *Protein expression and purification* 32:185-193 (2003); Dodson et al., *Peptides for*

the New Millennium, *Proceedings of the American Peptide Symposium*, 16th, Minneapolis, MN, United States, June 26-July 1, 1999, Meeting Date 1999, 136-137 (2000)).

In the present application the term CART is used in
5 a broad sense unless otherwise indicated, i.e. it includes full length CART, as well as variants, such as fragments, analogs, derivatives or modifications thereof. Variants are for example CART-derived peptides or proteins wherein one or more amino acid has been substituted by one or more other
10 amino acids or wherein one or more amino acid has been modified or deleted. Suitable amino acid substitutions not likely to change the biological activity of the variant CART are described in for example Dayhof, M.D., *Atlas of protein sequence and structure*, Nat. Biomed. Res. Found.,
15 Washington D.C., 1978, vol. 5, suppl. 3. Amino acid replacements between related amino acids or replacements which have occurred frequently in evolution are, inter alia Ser/Ala, Ser/Gly, Asp/Gly, Arg/Lys, Asp/Asn, Ile/Val. Based on this information Lipman and Pearson developed a method
20 for rapid and sensitive protein comparison (*Science* 227, 1435-1441, 1985) and determining the functional similarity between homologous polypeptides.

Alternatively, the CART-derived peptide is a fragment, an analog or a derivative of full length human
25 CART or of rat or murine CART that has the biological activity of human CART. In order to determine whether a fragment, analog or derivative still retains the biological activity of human CART the effect of the fragment, analog or derivative on the stimulation of extra-cellular signal-
30 related kinase (ERK) can be tested in the pituitary derived cell lines AtT20 or GH3 (Lakatos et al., *Neuroscience Letters* 384: 198-202 (2005)), or in bovine granulosa cells;

(Sen et al., Molecular Endocrinology 22(12): 2655-2676 (2008)).

In order to still have the biological activity of human CART, treatment with the CART-derived peptide should at least lead to a 1.2-fold increase of P-ERK1/2 at a concentration of 10 μ M, preferably a 1.5-fold increase, more preferably a 2-fold increase of P-ERK1/2 activity at a concentration of 0.1 μ M in each of the three cell lines as compared to the vehicle without the CART-derived peptide.

Alternatively, the biological activity of the CART-derived peptide can be tested on its ability to suppress FSH-induced 17 β -estradiol (E2) production in bovine granulosa cells as described in Example 3 and by Sen et al. (Endocrinology 148(9):4400-4410 (2007)). Treatment with the CART-derived peptide should at least result in a 1.2-fold decrease, preferably a 1.5-fold decrease, more preferably a 2-fold decrease, and even more preferably a 3-fold decrease of FSH-induced 17 β -estradiol production at a concentration of the CART-derived peptide of 1 μ M. Most preferably, treatment with the CART-derived peptide leads to a 1.5-fold decrease in E2 production at a concentration of 1 nM as compared to vehicle.

Final proof that the CART activity according to the invention is maintained can be obtained by repeating the experiment as described in Example 1.

Rat CART fragments desirably incorporate at least the amino acids 55-102, 61-102 or 62-102. Human CART fragments desirably incorporate at least the amino acids 42-89, 48-89 and 49-89. The amino acid sequences of such CART fragments are as follows:

Rat CART fragment 55-102

Ile-Pro-Ile-Tyr-Glu-Lys-Lys-Tyr-Gly-Gln-Val-Pro-Met-Cys-Asp-

Ala-Gly-Glu-Gln-Cys-Ala-Val-Arg-Lys-Gly-Ala-Arg-Ile-Gly-Lys-Leu-Cys-Asp-Cys-Pro-Arg-Gly-Thr-Ser-Cys-Asn-Ser-Phe-Leu-Leu-Lys-Cys-Leu

5 *Rat CART fragment 61-102*

Lys-Tyr-Gly-Gln-Val-Pro-Met-Cys-Asp-Ala-Gly-Glu-Gln-Cys-Ala-Val-Arg-Lys-Gly-Ala-Arg-Ile-Gly-Lys-Leu-Cys-Asp-Cys-Pro-Arg-Gly-Thr-Ser-Cys-Asn-Ser-Phe-Leu-Leu-Lys-Cys-Leu

10 *Rat CART fragment 62-102*

Tyr-Gly-Gln-Val-Pro-Met-Cys-Asp-Ala-Gly-Glu-Gln-Cys-Ala-Val-Arg-Lys-Gly-Ala-Arg-Ile-Gly-Lys-Leu-Cys-Asp-Cys-Pro-Arg-Gly-Thr-Ser-Cys-Asn-Ser-Phe-Leu-Leu-Lys-Cys-Leu

15 *Human CART fragment 42-89*

Val-Pro-Ile-Tyr-Glu-Lys-Lys-Tyr-Gly-Gln-Val-Pro-Met-Cys-Asp-Ala-Gly-Glu-Gln-Cys-Ala-Val-Arg-Lys-Gly-Ala-Arg-Ile-Gly-Lys-Leu-Cys-Asp-Cys-Pro-Arg-Gly-Thr-Ser-Cys-Asn-Ser-Phe-Leu-Leu-Lys-Cys-Leu

20

Human CART fragment 48-89

Lys-Tyr-Gly-Gln-Val-Pro-Met-Cys-Asp-Ala-Gly-Glu-Gln-Cys-Ala-Val-Arg-Lys-Gly-Ala-Arg-Ile-Gly-Lys-Leu-Cys-Asp-Cys-Pro-Arg-Gly-Thr-Ser-Cys-Asn-Ser-Phe-Leu-Leu-Lys-Cys-Leu

25

Human CART fragment 49-89

Tyr-Gly-Gln-Val-Pro-Met-Cys-Asp-Ala-Gly-Glu-Gln-Cys-Ala-Val-Arg-Lys-Gly-Ala-Arg-Ile-Gly-Lys-Leu-Cys-Asp-Cys-Pro-Arg-Gly-Thr-Ser-Cys-Asn-Ser-Phe-Leu-Leu-Lys-Cys-Leu

30

Also part of the invention is the use of CART-derived peptides that show at least 90%, preferably at least 95%, more preferably at least 98% and most preferably at

least 99% identity with the above listed peptide sequences. The percentage of sequence identity as used herein is the number of identical amino acids between the CART-derived peptide and a reference sequence. Suitable reference sequences are the RefSeq peptides: NP_004282.1 (human), NP_001074962.1 (mouse isoform 2), NP_038760.3 (mouse isoform 1), NP_058806.1 (rat). These sequences can be found in the RefSeq database, a public database of nucleotide and protein sequences with corresponding feature and bibliographic annotation from the National Center for Biotechnology Information (NCBI).

Alternative CART-derived peptides in the form of CART variants have substituted, modified and/or deleted amino acids. Modifications are preferably such that the disulfide bonds between cysteine residues 68-86, 74-94 and 88-101 in rat CART and between cysteine residues 55-73, 61-81 and 75-88 in human CART are maintained intact and do not interfere with biological activity of CART (see Figure 1).

Increasing the bone mineral density according to the invention is preferably for the treatment or prevention of osteoporosis (including postmenopausal osteoporosis in women and idiopathic and primary hypogonadal osteoporosis in men), glucocorticoid-induced osteoporosis, drug-induced bone loss (including estrogen deficiency induced bone loss as a result of the use of e.g. aromatase inhibitors and GnRH receptor modulators or as a result of anorexia nervosa), disuse- or immobilization-induced bone loss, periodontitis-induced bone loss, bone fractures (i.e. bone fracture healing), back pain in postmenopausal women, osteogenesis imperfecta.

The treatment according to the invention is suitably effected by continuously providing elevated serum levels of the CART-derived peptide in a subject to be treated, in

particular through slow release thereof over an extended period of time.

Slow release of the CART-derived peptide can be achieved by including the peptide in a slow release formulation. Such slow release formulations for use in humans are known in the art and are for example based on biodegradable polymeric matrices (Chan YP et al., *Expert Opin Drug Deliv.* 4(4):441-51 (2007); Shimizu T et al., *Biochem Biophys Res Commun.* 367(2):330-5 (2008)).

An alternative formulation is for example an implant or a vaginal ring. Implants and vaginal rings are known to the person skilled in the art and are for example described in Power J et al., *Cochrane Database Syst Rev.* 18(3):CD001326 (2007); De Leede LG et al., *Contraception* 34(6):589-602 (1986); and Reddy KV et al., *Reproduction* 128:117-126(2004).

As used herein "extended period of time" comprises 1-3 months, preferably 3-6 months, more preferably 6-12 months, even more preferably 12-24 months.

For achieving an increase in bone mineral density, the serum levels of the CART-derived peptide are increased at least 1.3-fold, preferably at least 2-fold, more preferably at least 3-fold and up to 5-fold as compared to the endogenous serum levels of CART in the subject to be treated. In one embodiment the serum levels of CART are between 30 and 650 pg/ml.

It was found according to the invention that the therapeutic effect on the bone mineral density is obtained when the serum levels of CART are continuously elevated. This can be achieved by continuous release of the CART-derived peptide in serum or by avoiding or inhibiting clearance of the CART-derived peptide.

As used herein an "increase in bone mineral density (BMD)" comprises a 1.05-fold, preferably a 1.3-fold, more preferably a 1.5-fold, even more preferably a 2-fold increase of the BMD value as determined with a DEXA-scan as compared to placebo treated subjects. Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) is a means of measuring bone mineral density (BMD) and is the most widely used and most thoroughly studied bone density measurement technology.

The CART-derived peptide for use according to the invention can typically be administered in the form of slow release formulations, in particular slow release implants. In this form only one dose is required every month, every few months or every 1 or 2 years.

The invention further relates to a pharmaceutical composition comprising a cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART)-derived peptide and a suitable excipient. The pharmaceutical composition is preferably a slow release formulation. For making slow release formulations, the use of a slow release matrix, such as a biodegradable polymeric matrix and optionally conventional additives is contemplated. In general, any pharmaceutically acceptable additive which does not interfere with the function of the CART-derived peptide can be used in the subject invention.

The invention according to a further aspect thereof provides an implant that contains the CART-derived peptide. In another embodiment, the invention relates to a vaginal ring that contains the CART-derived peptide. The implant and vaginal ring suitably comprise the CART-derived peptide contained in a slow release matrix.

The invention furthermore relates to a method for increasing bone mineral density, comprising continuously providing elevated serum levels of the CART-derived peptide in a subject to be treated. The invention also relates to a

41

method for the treatment or prevention of osteoporosis (including postmenopausal osteoporosis in women and idiopathic and primary hypogonadal osteoporosis in men), glucocorticoid-induced osteoporosis, drug-induced bone loss
5 (including estrogen deficiency induced bone loss as a result of the use of e.g. aromatase inhibitors and GnRH receptor modulators or as a result of anorexia nervosa), disuse- or immobilization-induced bone loss, periodontitis-induced bone loss, bone fractures (i.e. bone fracture healing), back pain
10 in postmenopausal women, osteogenesis imperfecta.

The present invention will be further illustrated in the Examples that follow and which are in no way intended to limit the invention.

15 **EXAMPLES**

EXAMPLE 1

Bone mineral density increase in mice

Bone mineral density increase in mice by slow release CART treatment

20 In this experiment mice were treated with 3 different concentrations of CART peptide. The experiment was conducted in 12 weeks old C57Bl/6J females and consisted of four experimental groups (n=5 per group). The first group of mice received placebo slow release pellets (SX-999, 60 day
25 slow release pellets, Innovative Research of America, Sarasota, Florida). The other three groups were treated with SX-999 slow release pellets containing either 20µg, 50µg or 100µg
(2 x 50µg) rat CART 55-102 peptide (rCART) (Phoenix
30 Pharmaceuticals, Inc. Belmont, CA). Mice were sedated with injection anaesthetics (Hypnorm (VetaPharma, Leeds, UK)/Dormicum (Roche, Mijdrecht, The Netherlands)) and the pellets were implanted subcutaneously in the neck.

42

Bone architecture and density was determined at the distal femur at T=0 by an *in vivo* micro-CT measurement (Skyscan1076 micro-CT scanner, Skyscan, Kontich, Belgium). Scans were performed at 9 μ m resolution. Trabecular bone analysis was performed on a 2 mm slice 150 μ m proximal to the distal growth plate of the femur. *In vivo* micro-CT measurements were repeated at day 28 and day 60. The BMD value of the placebo group at T=0, T=28 and T=60 days was set at 100% and the BMD values of the 20 μ g, 50 μ g and 100 μ g (2 x 50 μ g) CART treated groups were calculated relatively to the placebo group. Values are expressed as mean + SD of the individual data. For statistical analysis the treatment groups were compared with the placebo group of the corresponding time point in a standard Student T-test (two-tailed). P<0.05 was considered as significant.

The results are shown in Figure 2. The results showed a 50-60% increase in trabecular bone mineral density (BMD) after 28 days in the 100 μ g CART group as compared to the placebo group. After 60 days BMD has increased further in the 100 μ g CART group and was now also significantly increased in the 50 μ g CART group. BMD was increased by 80% and 40-50% in the 100 μ g and 50 μ g groups, respectively.

These data show that continuous release of CART peptide for 28 days, through slow release implant delivery, is sufficient to increase trabecular BMD by 50%. This demonstrates the potential of peripherally administered CART peptide in the treatment or prevention of osteoporosis.

EXAMPLE 2

30 CART slow release formulation vs. daily CART injections

In this experiment the effectiveness of CART peptide to improve bone mineral density via a slow release formulation was compared with daily injections of CART. The

experiment was conducted in 12 weeks old C57Bl/6J females and consisted of four experimental groups (n=5 per group). In the first group of mice 2 placebo slow release pellets (SX-999, 60 day pellets, Innovative Research of America, Sarasota, Florida) were implanted subcutaneously in the neck. In the second group 2 SX-999 slow release pellets containing 50µg rat CART55-102 (Phoenix Pharmaceuticals, Inc. Belmont, CA) each, were implanted subcutaneously in the neck. The other two groups received daily s.c. injections with either vehicle (0.9% NaCl) or with 2 µg rat CART55-102 peptide in 0.9% NaCl.

Mice were sedated with injection anaesthetics (Hypnorm (VetaPharma, Leeds, UK)/Dormicum (Roche, Mijdrecht, The Netherlands)) and bone density was determined in the distal femur by an *in vivo* micro-CT measurement (Skyscan1076 micro CT scanner, Skyscan, Belgium) at T=0 and at T=30 days. Blood was collected weekly by orbita puncture to determine serum CART levels. BMD (g/cm³) was expressed as mean + SD of the individual data. Statistical analysis was performed using the Student T-test (two-tailed). P<0.05 was considered as significant.

The results are shown in Figure 3. The results show that the mice treated with CART slow release pellets displayed a 50% increase in trabecular bone mineral density (BMD) after 30 days as compared to the placebo pellet group. The group that received daily injections with 2µg of rat CART 55-102 did not show an increase in BMD. These data show that continuous increase in CART serum levels for 30 days, through slow release implant delivery, does significantly increase trabecular BMD.

EXAMPLE 3

CART induced suppression of FSH-induced 17 β -estradiol production in bovine granulosa cells.

Ovaries from double muscled cows were obtained at a local abattoir and granulosa cells were collected from 3- to 5-mm follicles at random stages of the estrus cycle. Follicles were placed in culture medium (M505 medium (Gibco Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) supplemented with antibiotics (100 IU/ml penicillin and 0.1 mg/ml streptomycin (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA), 10 ng/mL insulin (Schering-Plough, Oss, The Netherlands), 4 ng/mL sodium selenite (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA), 5 μ g/mL apo-transferrin (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) and 10^{-7} M androstenedione (Org 6, Schering-Plough, Oss, The Netherlands)) at 37°C. Follicles were ruptured with a needle and the cells were passed through a cell strainer (70 μ m nylon, Becton Dickinson, Bedford, USA). Cells were centrifuged for 10 min at 340 x g and resuspended in culture medium. Cells (1×10^5 viable cells/well) were cultured in 96 wells plate for 7 days at 37°C in a humidified atmosphere (5% CO₂, 95% air) in the presence of 0, 20, 100 or 300 mUnits FSH (Org 32489, Schering-Plough, Oss, The Netherlands) in combination with 0, 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} or 10^{-12} M rat CART 55-102 (Phoenix Pharmaceuticals Inc., Belmont, CA, USA). Culture medium was refreshed every 48 h. After 7 days 17 β -estradiol levels were determined in the culture medium using a 17 β -estradiol ELISA (Diagnostic Systems Laboratories Inc., Marburg, Germany).

The results are presented in Figure 4 and show that 1 μ M CART peptide can suppress FSH-induced 17 β -estradiol production of bovine granulosa cells 1.5-fold in the presence of 100 mUnits FSH and 3-fold in the presence of 300 mUnits of FSH.

CLAIMS

45

1. Use of a cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART)-derived peptide that has the biological activity of human CART for the preparation of a pharmaceutical composition for increasing bone mineral density for the treatment or prevention of bone-mass diseases and for fracture repair, wherein the treatment or prevention comprises continuously providing elevated serum levels of the CART-derived peptide in a subject to be treated.

2. Use as claimed in claim 1, wherein the elevated serum levels of the CART-derived peptide are continuously provided through slow release of the CART-derived peptide over an extended period of time from a slow release formulation.

3. Use as claimed in claim 2, wherein the slow release formulation is in the form of an implant, in particular a subcutaneous implant or in the form of a vaginal ring.

4. Use as claimed in any one of claims 2-3, wherein the slow release formulation is in the form of a biodegradable polymeric matrix.

25 5. Use as claimed in claim 1 or 2, wherein the elevated serum levels of the CART-derived peptide are continuously provided by avoiding or inhibiting clearance of the CART-derived peptide.

30 6. Use as claimed in any one of claims 1-5, wherein the cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART)-derived peptide is selected from the group consisting of full-length cocaine and amphetamine-regulated transcript,

46
rat CART55-102, rat CART61-102, rat CART62-102, human
CART42-89, human CART48-89 and human CART49-89.

7. Use as claimed in any one of claims 1-6, wherein
increasing the bone mineral density is for the treatment or
5 prevention of osteoporosis, drug-induced bone loss, disuse-
or immobilization-induced bone loss, periodontitis-induced
bone loss, bone fractures, back pain in postmenopausal
women, osteogenesis imperfecta, in particular for treatment
or prevention of postmenopausal osteoporosis in women,
10 idiopathic and primary hypogonadal osteoporosis in men, and
glucocorticoid-induced osteoporosis.

8. Use as claimed in any one of claims 2-7, wherein
the extended period of time comprises 1-3 months, preferably
3-6 months, more preferably 6-12 months, even more
15 preferably 12-24 months.

9. Use as claimed in any one of claims 1-8, wherein
the elevated serum levels of the CART-derived peptide are
increased at least 1.3-fold, preferably at least 2-fold,
more preferably at least 3-fold and up to 5-fold as compared
20 to the endogenous serum level of CART.

10. Use as claimed in any one of claims 1-8, wherein
the elevated serum levels of the CART-derived peptide are
between 30 and 650 pg/ml serum.

11. Use as claimed in any one of claims 1-10,
25 wherein increasing bone mineral density (BMD) comprises a
1.05 fold, preferably a 1.3-fold, more preferably a 1.5-
fold, even more preferably a 2-fold increase of the BMD
value as determined by Dual energy X-ray absorptiometry
(DEXA) as compared to placebo treated subjects.

30 12. Pharmaceutical composition for increasing bone
mineral density for the treatment or prevention of bone-mass
diseases and for fracture repair, comprising a CART-derived

peptide that has the biological activity of human CART and a suitable excipient in a slow release formulation.

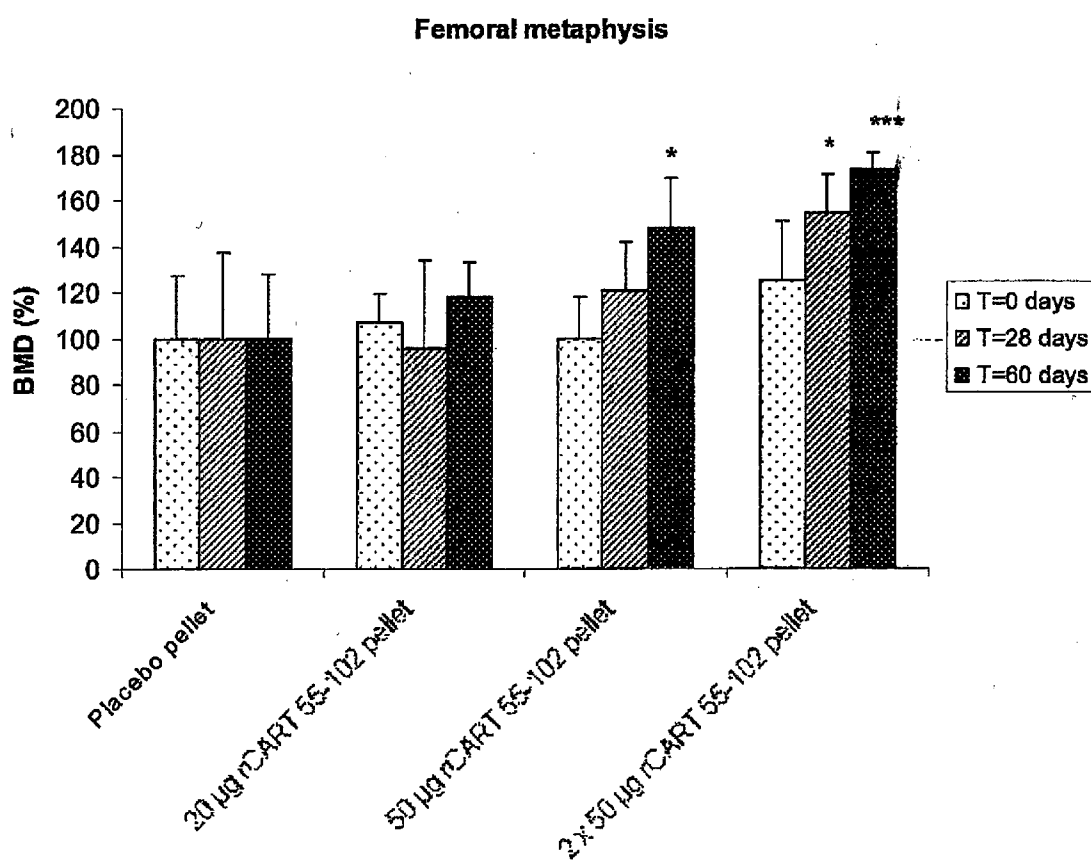
13. Pharmaceutical composition as claimed in claim 12, comprising one or more of human CART42-89, human CART48-89 and human CART49-89 for the treatment of postmenopausal osteoporosis in women.
- 5

48

Fig. 1

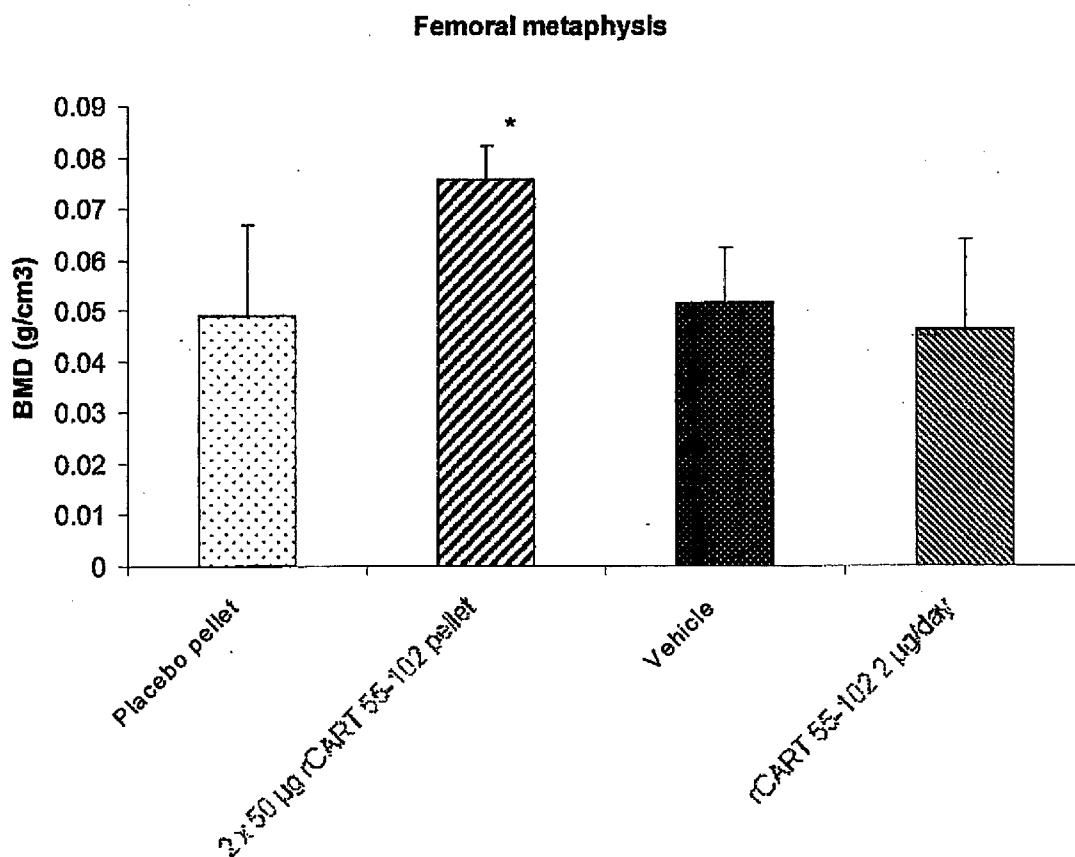
	signal peptide	1	
CART_HUMAN	MESSRVRLPLPGATLLMLPLGTRAQ	EDAELOPRALDI	13
CART_MOUSE	MESSRVRLPLPGATLLMLPLGARAQ	EDAELOPRALDI	13
CART_RAT	MESSRVRLPLPGATLLMLPLGAGAQ	EDAELOPRALDI	13
	*****:*****:*****:*****:*****:*****:*****		
CART_HUMAN	YSAVDDASHEKEL.....IEALQ	EVLLKCLKSK	40
CART_MOUSE	YSAVDDASHEKELPRRQLRAPGAM	LQIEALQEVLLKCLKSK	53
CART_RAT	YSAVDDASHEKELPRRQLRAPGAV	LQIEALQEVLLKCLKSK	53
	*****	*****	
CART_HUMAN	RVPIYEKKYGVPMCDAGEQCAVR	KGARIGKLCDCPRGTS	80
CART_MOUSE	RIPPIYEKKYGVPMCDAGEQCAVR	KGARIGKLCDCPRGTS	93
CART_RAT	RIPPIYEKKYGVPMCDAGEQCAVR	KGARIGKLCDCPRGTS	93
	*:*****:*****:*****:*****:*****:*****		
CART_HUMAN	CNSFLLKCL		89
CART_MOUSE	CNSFLLKCL		102
5 CART_RAT	CNSFLLKCL		102

Fig. 2



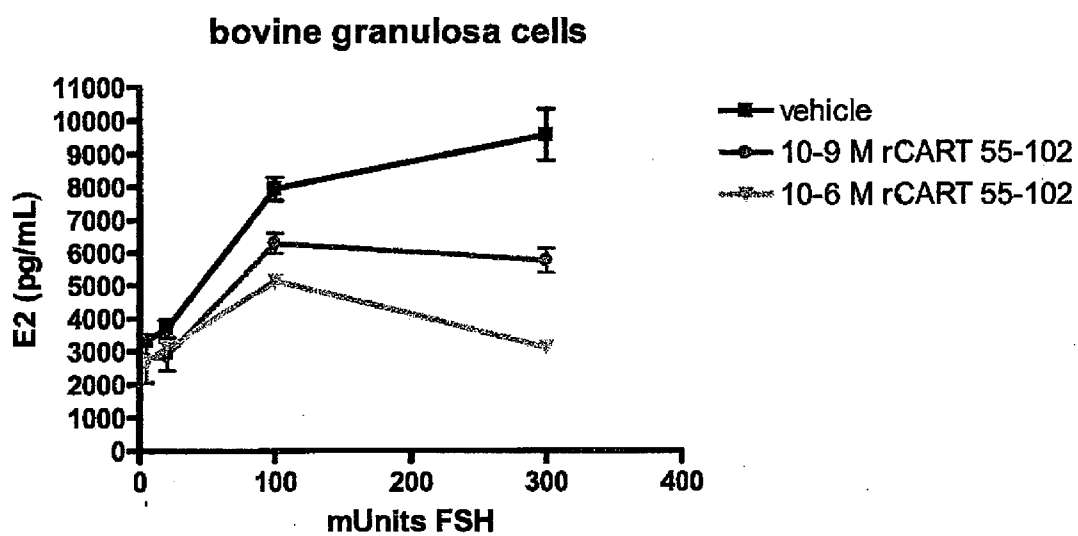
50

Fig. 3



5

Fig. 4



**PREPARACIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA AUMENTAR LA
DENSIDAD MINERAL ÓSEA**

MEMORIA DESCRIPTIVA

Antecedentes

La presente invención se refiere a la preparación de una composición farmacéutica para aumentar la densidad mineral ósea (DMO).

Una disminución de la densidad mineral ósea ocurre por ejemplo en la osteoporosis. La osteoporosis es una enfermedad establecida y bien definida que afecta a más de 75 millones de personas en Europa, Japón y los Estados Unidos, y causa más de 2,3 millones de fracturas anualmente en Europa y los Estados Unidos solamente.

La baja densidad mineral ósea y el deterioro microarquitectónico del tejido óseo llevan a un aumento de la fragilidad ósea. La pérdida de densidad mineral ósea ocurre al aumentar la edad y las tasas de fractura aumentan notablemente con la edad, dando origen a una morbilidad significativa y algo de mortalidad.

La osteoporosis no sólo causa fracturas, también hace que las personas queden postradas en cama, con complicaciones secundarias que pueden ser de riesgo vital en las personas de edad avanzada. Debido a que la osteoporosis también provoca dolor de espalda y pérdida de altura, la prevención de la enfermedad y sus fracturas asociadas es esencial para conservar la salud, la calidad de vida y la independencia entre las personas de edad avanzada.

La osteoporosis es tres veces más común en las mujeres que en los hombres, en parte porque las mujeres tienen una masa ósea máxima más baja y en parte debido a los cambios hormonales que se producen en la menopausia. Los estrógenos tienen una función importante en la conservación de la masa ósea durante la adultez, y una pérdida ósea ocurre a medida que sus niveles disminuyen, habitualmente a partir de alrededor de los 50 años de edad. Además, las mujeres viven más tiempo que los hombres, y por lo tanto tienen mayores reducciones de la masa ósea.

La osteoporosis misma no tiene síntomas específicos. Su principal consecuencia es el riesgo aumentado de fracturas. Las fracturas osteoporóticas son aquéllas que ocurren en situaciones en las cuales las personas sanas normalmente no se quebrarían un hueso. Las fracturas típicas por fragilidad ocurren en la columna vertebral, la cadera y la muñeca. Además, el riesgo aumentado de caídas asociado con el avance de la edad también puede llevar a fracturas.

Se sabe que diversos fármacos, tales como los usados en el tratamiento del cáncer de mama, provocan pérdida ósea. La densidad mineral ósea también puede disminuir debido a la inactividad causada, por ejemplo, por el reposo en cama. La pérdida ósea en estos casos frecuentemente es reversible.

Es el objetivo de la presente invención proporcionar una terapia novedosa para aumentar la densidad mineral ósea, en particular para el uso en el tratamiento de la osteoporosis y la pérdida ósea reversible, tal como la resultante del uso de fármacos o la inactividad.

El transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART, su sigla en inglés) es un péptido/neurotransmisor expresado en el sistema nervioso central (hipotálamo, pituitaria), periférico y entérico. Además, CART también se expresa en el páncreas (células endocrinas), en el tracto gastrointestinal (células G) y en el ovario. Se piensa que CART está involucrado en la alimentación, la recompensa a las drogas, el estrés y la función cardiovascular.

Más aún, se ha descrito que CART tiene un rol en la resorción ósea en Eleftheriou y colaboradores (*Nature* 434:514-520 (2005)), quienes identificaron CART cuando analizaban ratones que carecían ya sea de leptina (ratones (*ob/ob*)) o su receptor (ratones (*db/db*)). Estos ratones mutantes se caracterizaban por anormalidades fenotípicas, tales como que eran obesos y estériles y tenían un bajo tono simpático y una alta masa ósea. CART se expresa principalmente en el hipotálamo, pero también se ha observado expresión en la pituitaria, páncreas y glándula adrenal. La expresión en neuronas hipotalámicas aumenta por inyección de leptina y está ausente en ratones *ob/ob*. Los ratones que no expresan CART ("CART knockout") no tienen anormalidades fenotípicas manifiestas, pero se caracterizan principalmente por una baja masa ósea (BV/TV (volumen óseo/volumen de tejido) reducido en ~50%).

La expresión de CART también ha sido analizada en ratones $Mc4R^{-/-}$. Deok Ahn y colaboradores (*Endocrinology* 147(7):3196-3202 (2006)) divulgaron que humanos o ratones que carecen de un alelo de *Mc4r*, exhiben una disminución en los parámetros de resorción ósea, una alta masa ósea y un aumento en los niveles séricos y/o expresión hipotalámica de CART. Además, se describe que la señalización de CART da cuenta de una disminución de la resorción ósea.

Resumen de la invención

En las investigaciones que llevaron a la invención, se encontró sorprendentemente que el tratamiento de ratones con el péptido rCART55-102 usando un sistema de liberación lenta, da como resultado un aumento robusto de la DMO y otros parámetros óseos relevantes. Los roedores, tales como rata y ratón, son un modelo animal bien aceptado para la osteoporosis y, por lo tanto, los resultados obtenidos en ellos pueden ser extrapolados a los seres humanos.

Los estudios de la literatura mencionados más arriba están todos dirigidos al aumento endógeno de la expresión hipotalámica de CART. De acuerdo con la invención, se demostró que el aumento periférico de CART exógeno en el suero da como resultado un aumento de la densidad mineral ósea. Esto no podría haberse esperado en vista de la literatura descrita más arriba.

Así, la invención se refiere al uso de un péptido derivado del transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART) que tiene la actividad biológica del CART humano, para la preparación de una composición farmacéutica para aumentar la densidad mineral ósea para el tratamiento o prevención de enfermedades de la masa ósea y para la reparación de fracturas, donde el tratamiento comprende proporcionar continuamente niveles séricos elevados del péptido derivado de CART en un sujeto que será tratado.

Figuras

Figura 1: Alineamiento de proteínas de CART humano, de ratón y de rata. * indica homología entre las secuencias de CART de ratón, de rata y humano. El CART42-89 humano se indica en negrita.

Figura 2: Datos de densidad mineral ósea (DMO) trabecular de fémures distales a T=0, 28 y 60 días, de ratones de control y ratones implantados con pellets de liberación lenta de rCART55-102 (*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001).

Figura 3: Densidad mineral ósea trabecular de fémur distal a T=30 días, de ratones tratados con pellets de liberación lenta de rCART55-102 o ratones tratados con inyecciones diarias de péptido rCART55-102.

Figura 4: Supresión inducida por CART55-102 de rata de la producción de 17β -estradiol (E2) inducida por FSH en células de granulosa de bovino.

Descripción detallada

La presente invención provee el uso de un péptido derivado de CART para la preparación de una composición farmacéutica para aumentar la densidad mineral ósea y/o masa ósea, induciendo continuamente niveles séricos elevados del péptido derivado de CART en un sujeto que será tratado.

CART es un neuropéptido que ha recibido mucha atención como un mediador potencial de la conducta alimentaria y la regulación del peso corporal en los mamíferos. El gen del CART humano mapea al cromosoma 5q13-14, un locus que ha sido demostrado anteriormente como un locus de susceptibilidad para la obesidad.

CART está evolutivamente muy bien conservado entre las especies (95% de identidad de amino ácidos entre rata y humano) con 100% de identidad en la región amino terminal del péptido. Esta región está presente en todos los péptidos CART biológicamente activos y contiene 6 residuos de cisteína que están estrictamente conservados en todas las especies. La interrupción de los enlaces disulfuro da como resultado una pérdida de actividad biológica.

El prepro-CART de longitud completa de la rata está constituido por 129 amino ácidos. El CART humano de longitud completa comprende 116 amino ácidos. Sin el péptido de señal (residuos 1-27), el pro-CART de rata tiene ya sea 102 residuos (forma larga) u 89 residuos (forma corta). Hasta la fecha, se ha descrito un número de péptidos CART biológicamente activos: CART55-102 y CART62-102 en roedores y CART42-89 y CART49-89 en humanos.

El producto más extensamente investigado del precursor de CART es rCART55-102, que generalmente se denomina CART. La actividad biológica de rCART55-102 ha sido descrita en el contexto de una variedad de modelos biológicos incluyendo, por ejemplo, actividad locomotora, alimentación e inhibición pre-pulso de la ansiedad. Se ha demostrado que versiones más cortas también conservan la actividad biológica, pero no han sido descritas en detalle. En la **Figura 1**, se muestra el alineamiento de secuencias de proteínas de CART humano, de ratón y de rata y la estructura de CART.

En una modalidad de la invención, el péptido derivado del transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART) es el transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART) de longitud completa mismo, en particular las formas de rata, de ratón o humana de 129 y 116 amino ácidos, respectivamente. El CART de longitud completa puede obtenerse ya sea en forma recombinante (Thim L. y colaboradores, *FEBS Letters* 428:263-268 (1998); Coucero y colaboradores, *Protein expression and purification* 32:185-193 (2003)), o por síntesis de péptidos (Coucero y colaboradores, *Protein expression and purification* 32:185-193 (2003); Dodson y colaboradores, "Peptides for the New Millennium", *Proceedings of the American Peptide Symposium*, 16th, Minneapolis, MN, EE.UU., junio 26-julio 1, 1999, Fecha del Meeting 1999, 136-137 (2000)).

En la presente solicitud, el término CART se usa en un sentido amplio a menos que se indique otra cosa, o sea incluye CART de longitud completa al igual que variantes, tales como fragmentos, análogos, derivados o modificaciones de los mismos. Las variantes son, por ejemplo, péptidos o proteínas derivados de CART donde uno o más amino ácidos han sido sustituidos por uno o más de otros amino ácidos, o donde uno o más amino ácidos han sido modificados o delecionados. Sustituciones de amino ácidos adecuadas que no es probable que

cambien la actividad biológica del CART variante, se describen por ejemplo en Dayhof, M.D., "Atlas of protein sequence and structure", Nat. Biomed. Res. Found., Washington D.C., 1978, vol. 5, supl. 3. Reemplazos de amino ácidos entre amino ácidos relacionados o reemplazos que han ocurrido frecuentemente en la evolución son, entre otros, Ser/Ala, Ser/Gly, Asp/Gly, Arg/Lys, Asp/Asn, Ile/Val. En base a esta información, Lipman y Pearson desarrollaron un método para una comparación de proteínas rápida y sensible (Science 227, 1435-1441, 1985) y la determinación de similaridad funcional entre polipéptidos homólogos.

Alternativamente, el péptido derivado de CART es un fragmento, un análogo o un derivado del CART humano de longitud completa o de CART de rata o de murino que tiene la actividad biológica del CART humano. Con el fin de determinar si un fragmento, análogo o derivado todavía conserva la actividad biológica del CART humano, el efecto del fragmento, análogo o derivado en la estimulación de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK, su sigla en inglés), puede determinarse en las líneas celulares derivadas de la pituitaria AtT20 o GH3 (Lakatos y colaboradores, *Neuroscience Letters* 384: 198-202 (2005)) o en células de granulosa de bovino (Sen y colaboradores, *Molecular Endocrinology* 22(12): 2655-2676 (2008)).

Para que todavía tenga la actividad biológica del CART humano, el tratamiento con el péptido derivado de CART debería al menos llevar a un aumento de 1,2 veces de P-ERK1/2 a una concentración de 10 μ M, de preferencia un aumento de 1,5 veces, de mayor preferencia un aumento de 2 veces de la actividad de P-ERK1/2 a una concentración de 0,1 μ M en cada una de las tres líneas celulares, en comparación con el vehículo sin el péptido derivado de CART.

Alternativamente, la actividad biológica del péptido derivado de CART puede determinarse por su capacidad para suprimir la producción de 17 β -estradiol (E2) inducida por FSH en células de granulosa de bovino, como se describe en el Ejemplo 3 y en Sen y colaboradores (*Endocrinology* 148(9):4400-4410 (2007)). El tratamiento con el péptido derivado de CART debería al menos resultar en una disminución de 1,2 veces, de preferencia una disminución de 1,5 veces, de mayor preferencia una disminución de 2 veces, y de mayor preferencia aún una disminución de 3 veces, en la producción de 17 β -estradiol inducida por FSH,

a una concentración del péptido derivado de CART de 1 μ M. De máxima preferencia, el tratamiento con el péptido derivado de CART lleva a una disminución de 1,5 veces en la producción de E2 a una concentración de 1 nM en comparación con el vehículo.

La prueba final de que la actividad de CART de acuerdo con la invención se conserva, puede obtenerse repitiendo el experimento descrito en el Ejemplo 1.

Los fragmentos de CART de rata deseablemente incluyen al menos los amino ácidos 55-102, 61-102 ó 62-102. Los fragmentos de CART humano deseablemente incluyen al menos los amino ácidos 42-89, 48-89 y 49-89. Las secuencias de amino ácidos de estos fragmentos de CART son las siguientes:

Fragmento 55-102 de CART de rata

Ile-Pro-Ile-Tyr-Glu-Lys-Lys-Tyr-Gly-Gln-Val-Pro-Met-Cys-Asp-
Ala-Gly-Glu-Gln-Cys-Ala-Val-Arg-Lys-Gly-Ala-Arg-Ile-Gly-Lys-
Leu-Cys-Asp-Cys-Pro-Arg-Gly-Thr-Ser-Cys-Asn-Ser-Phe-Leu-Leu-
Lys-Cys-Leu

Fragmento 61-102 de CART de rata

Lys-Tyr-Gly-Gln-Val-Pro-Met-Cys-Asp-Ala-Gly-Glu-Gln-Cys-Ala-Val-Arg-Lys-Gly-Ala-Arg-
Ile-Gly-Lys-Leu-Cys-Asp-Cys-Pro-Arg-Gly-Thr-Ser-Cys-Asn-Ser-Phe-Leu-Leu-Lys-Cys-Leu

Fragmento 62-102 de CART de rata

Tyr-Gly-Gln-Val-Pro-Met-Cys-Asp-Ala-Gly-Glu-Gln-Cys-Ala-Val-Arg-Lys-Gly-Ala-Arg-Ile-
Gly-Lys-Leu-Cys-Asp-Cys-Pro-Arg-Gly-Thr-Ser-Cys-Asn-Ser-Phe-Leu-Leu-Lys-Cys-Leu

Fragmento 42-89 de CART humano

Val-Pro-Ile-Tyr-Glu-Lys-Lys-Tyr-Gly-Gln-Val-Pro-Met-Cys-Asp-
Ala-Gly-Glu-Gln-Cys-Ala-Val-Arg-Lys-Gly-Ala-Arg-Ile-Gly-Lys-
Leu-Cys-Asp-Cys-Pro-Arg-Gly-Thr-Ser-Cys-Asn-Ser-Phe-Leu-Leu-

Lys-Cys-Leu

Fragmento 48-89 de CART humano

Lys-Tyr-Gly-Gln-Val-Pro-Met-Cys-Asp-Ala-Gly-Glu-Gln-Cys-Ala-Val-Arg-Lys-Gly-Ala-Arg-Ile-Gly-Lys-Leu-Cys-Asp-Cys-Pro-Arg-Gly-Thr-Ser-Cys-Asn-Ser-Phe-Leu-Leu-Lys-Cys-Leu

Fragmento 49-89 de CART humano

Tyr-Gly-Gln-Val-Pro-Met-Cys-Asp-Ala-Gly-Glu-Gln-Cys-Ala-Val-Arg-Lys-Gly-Ala-Arg-Ile-Gly-Lys-Leu-Cys-Asp-Cys-Pro-Arg-Gly-Thr-Ser-Cys-Asn-Ser-Phe-Leu-Leu-Lys-Cys-Leu

También es parte de la invención el uso de péptidos derivados de CART que presentan al menos 90%, de preferencia al menos 95%, de mayor preferencia al menos 98% y de máxima preferencia al menos 99% de identidad con las secuencias de los péptidos enumerados más arriba. El porcentaje de identidad de secuencia, como se usa aquí, es el número de amino ácidos idénticos entre el péptido derivado de CART y una secuencia de referencia. Secuencias de referencia adecuadas son los péptidos de RefSeq: NP_004282.1 (humano), NP_001074962.1 (isoforma 2 de ratón), NP_038760.3 (isoforma 1 de ratón), NP_058806.1 (de rata). Estas secuencias pueden encontrarse en la base de datos RefSeq, una base de datos pública de secuencias de nucleótidos y proteínas con la anotación correspondiente bibliográfica y de características del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI, sigla en inglés de National Center for Biotechnology Information).

Péptidos derivados de CART alternativos en la forma de variantes de CART tienen amino ácidos sustituidos, modificados y/o delecionados. De preferencia, las modificaciones son tales que los enlaces disulfuro entre los residuos de cisteína 68-86, 74-94 y 88-101 en CART de rata y entre los residuos de cisteína 55-73, 61-81 y 75-88 en CART humano, se conserven intactos y no interfieran con la actividad biológica del CART (véase **Figura 1**).

El aumento de la densidad mineral ósea de acuerdo con la invención de preferencia es para el tratamiento o prevención de la osteoporosis (incluyendo osteoporosis

postmenopáusica en mujeres y osteoporosis hipogonadal primaria e idiopática en hombres), osteoporosis inducida por glucocorticoides, pérdida ósea inducida por fármacos (incluyendo pérdida ósea inducida por deficiencia de estrógenos como resultado del uso, por ejemplo, de inhibidores de aromatasa y moduladores del receptor de GnRH, o como resultado de la anorexia nerviosa), pérdida ósea inducida por falta de uso o inmovilización, pérdida ósea inducida por periodontitis, fracturas óseas (o sea, curación de fracturas óseas), dolor de espalda en mujeres postmenopáusicas, osteogénesis imperfecta.

El tratamiento de acuerdo con la invención se efectúa adecuadamente proporcionando continuamente niveles séricos elevados del péptido derivado de CART en un sujeto que será tratado, en particular mediante su liberación lenta durante un período de tiempo prolongado.

La liberación lenta del péptido derivado de CART puede lograrse incluyendo el péptido en una formulación de liberación lenta. Estas formulaciones de liberación lenta para el uso en seres humanos son conocidas en el arte y son basadas, por ejemplo, en matrices poliméricas biodegradables (Chan YP y colaboradores, *Expert Opin Drug Deliv.* 4(4):441-51 (2007); Shimizu T y colaboradores, *Biochem Biophys Res Commun.* 367(2):330-5 (2008)).

Una formulación alternativa es, por ejemplo, un implante o un anillo vaginal. Los implantes y anillos vaginales son conocidos para la persona experta en el arte y se describen, por ejemplo, en Power J y colaboradores, *Cochrane Database Syst Rev.* 18(3):CD001326 (2007); De Leede LG y colaboradores, *Contraception* 34(6):589-602 (1986); y Reddy KV y colaboradores, *Reproduction* 128:117-126 (2004).

Como se usa aquí, "período de tiempo prolongado" comprende 1-3 meses, de preferencia 3-6 meses, de mayor preferencia 6-12 meses, y de mayor preferencia aún 12-24 meses.

Para lograr un aumento en la densidad mineral ósea, los niveles séricos del péptido derivado de CART se aumentan en al menos 1,3 veces, de preferencia al menos 2 veces, de mayor preferencia al menos 3 veces y hasta 5 veces, en comparación con los niveles séricos

endógenos de CART en el sujeto que será tratado. En una modalidad, los niveles séricos de CART son de entre 30 y 650 pg/ml.

De acuerdo con la invención, se encontró que el efecto terapéutico en la densidad mineral ósea se obtiene cuando los niveles séricos de CART están continuamente elevados. Esto puede lograrse mediante la liberación continua del péptido derivado de CART en el suero, o evitando o inhibiendo la eliminación del péptido derivado de CART.

Como se usa aquí, un "*aumento de la densidad mineral ósea (DMO)*" comprende un aumento de 1,05 veces, de preferencia 1,3 veces, de mayor preferencia 1,5 veces, de mayor preferencia aún 2 veces, del valor de DMO según se determina con un aparato de escáner DEXA, en comparación con sujetos tratados con placebo. La absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA, su sigla en inglés) es un medio para medir la densidad mineral ósea (DMO), y es la tecnología de medición de densidad ósea más extensamente usada y más profundamente estudiada.

El péptido derivado de CART para el uso de acuerdo con la invención puede ser administrado típicamente en la forma de formulaciones de liberación lenta, en particular implantes de liberación lenta. En esta forma, se requiere sólo una dosis cada mes, cada pocos meses o cada 1 ó 2 años.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un péptido derivado del transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART) y un excipiente adecuado. La composición farmacéutica de preferencia es una formulación de liberación lenta. Para preparar formulaciones de liberación lenta, se contempla el uso de una matriz de liberación lenta, tal como una matriz polimérica biodegradable, y opcionalmente aditivos convencionales. En general, cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función del péptido derivado de CART, puede usarse en la presente invención.

La invención de acuerdo con otro aspecto de la misma proporciona un implante que contiene el péptido derivado de CART. En otra modalidad, la invención se refiere a un anillo vaginal que contiene el péptido derivado de CART. El implante y el anillo vaginal

convenientemente comprenden el péptido derivado de CART contenido en una matriz de liberación lenta.

La invención se refiere además a un método para aumentar la densidad mineral ósea, que comprende proporcionar continuamente niveles séricos elevados del péptido derivado de CART en un sujeto que será tratado. La invención también se refiere a un método para el tratamiento o prevención de la osteoporosis (incluyendo osteoporosis postmenopáusica en mujeres y osteoporosis hipogonadal primaria e idiopática en hombres), osteoporosis inducida por glucocorticoides, pérdida ósea inducida por fármacos (incluyendo pérdida ósea inducida por deficiencia de estrógenos como resultado del uso, por ejemplo, de inhibidores de aromatasa y moduladores del receptor de GnRH, o como resultado de la anorexia nerviosa), pérdida ósea inducida por falta de uso o inmovilización, pérdida ósea inducida por periodontitis, fracturas óseas (o sea, curación de fracturas óseas), dolor de espalda en mujeres postmenopáusicas, osteogénesis imperfecta.

La presente invención será ilustrada adicionalmente en los Ejemplos que siguen y que de ninguna manera están destinados a limitar la invención.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Aumento de la densidad mineral ósea en ratones

Aumento de la densidad mineral ósea en ratones por tratamiento con CART de liberación lenta

En este experimento, los ratones fueron tratados con 3 concentraciones diferentes de péptido CART. El experimento se efectuó en hembras C57Bl/6J de 12 semanas de edad y consistía en cuatro grupos experimentales (n=5 por grupo). El primer grupo de ratones recibió pellets de liberación lenta de placebo (SX-999, pellets de liberación lenta de 60 días, Innovative Research of America, Sarasota, Florida). Los otros tres grupos fueron tratados con pellets de liberación lenta SX-999 que contenían ya sea 20 µg, 50 µg o 100 µg (2 x 50 µg) de péptido CART55-102 de rata (rCART) (Phoenix Pharmaceuticals, Inc. Belmont, CA). Los ratones

fueron sedados con un anestésico por inyección (Hypnorm (VetaPharma, Leeds, Reino Unido)/Dormicum (Roche, Mijdrecht, Países Bajos)) y los pellets fueron implantados en forma subcutánea en el cuello.

La arquitectura y densidad ósea fue determinada en el fémur distal a T=0 mediante una medición con micro-CT *in vivo* (escáner micro-CT Skyscan1076, Skyscan, Kontich, Bélgica). Los escáners se efectuaron con una resolución de 9 μm . El análisis óseo trabecular se efectuó en una tajada de 2 mm, a 150 μm proximal a la placa de crecimiento distal del fémur. Las mediciones con micro-CT *in vivo* se repitieron en el día 28 y el día 60. El valor de DMO del grupo tratado con placebo a T=0, T=28 y T=60 días fue fijado en 100%, y los valores de DMO de los grupos tratados con 20 μg , 50 μg y 100 μg (2 x 50 μg) de CART fueron calculados en relación al grupo tratado con placebo. Los valores se expresan como media + DE de los datos individuales. Para el análisis estadístico, los grupos de tratamiento fueron comparados con el grupo de placebo del punto de tiempo correspondiente en una prueba T de Student estándar (de dos colas). $P < 0,05$ fue considerado significativo.

Los resultados se muestran en la **Figura 2**. Los resultados indicaron un aumento de 50-60% en la densidad mineral ósea (DMO) trabecular después de 28 días en el grupo tratado con 100 μg de CART, en comparación con el grupo tratado con placebo. Después de 60 días, la DMO había aumentado aún más en el grupo de 100 μg de CART y estaba ahora también significativamente aumentada en el grupo de 50 μg de CART. La DMO aumentó en 80% y 40-50% en los grupos de 100 μg y 50 μg , respectivamente.

Estos datos muestran que la liberación continua del péptido CART durante 28 días, mediante la entrega de un implante de liberación lenta, es suficiente para aumentar la DMO trabecular en un 50%. Esto demuestra el potencial del péptido CART administrado periféricamente en el tratamiento o prevención de la osteoporosis.

EJEMPLO 2

Formulación de liberación lenta de CART vs. inyecciones diarias de CART

En este experimento, la eficacia del péptido CART para mejorar la densidad mineral ósea a través de una formulación de liberación lenta, fue comparada con inyecciones diarias de CART. El experimento se efectuó en hembras C57Bl/6J de 12 semanas de edad y consistía en cuatro grupos experimentales (n=5 por grupo). En el primer grupo de ratones, 2 pellets de liberación lenta de placebo (SX-999, pellets de 60 días, Innovative Research of America, Sarasota, Florida) fueron implantados en forma subcutánea en el cuello. En el segundo grupo, 2 pellets de liberación lenta SX-999 que contenían 50 µg de CART55-102 de rata (Phoenix Pharmaceuticals, Inc. Belmont, CA) cada uno, fueron implantados en forma subcutánea en el cuello. Los otros dos grupos recibieron inyecciones s.c. diarias ya sea con vehículo (NaCl al 0,9%) o con 2 µg de péptido CART55-102 de rata en NaCl al 0,9%.

Los ratones fueron sedados con un anestésico por inyección (Hypnorm (VetaPharma, Leeds, Reino Unido)/Dormicum (Roche, Mijdrecht, Países Bajos)) y la densidad ósea fue determinada en el fémur distal mediante una medición con micro-CT *in vivo* (escáner micro-CT Skyscan1076, Skyscan, Bélgica) a T=0 y a T=30 días. Se recolectó sangre semanalmente por punción orbital para determinar los niveles séricos de CART. La DMO (g/cm³) fue expresada como media + DE de los datos individuales. El análisis estadístico se efectuó usando la prueba T de Student (de dos colas). P<0,05 fue considerado significativo.

Los resultados se muestran en la **Figura 3**. Los resultados indican que los ratones tratados con pellets de liberación lenta de CART exhibieron un aumento de 50% en la densidad mineral ósea (DMO) trabecular después de 30 días, en comparación con el grupo tratado con pellets de placebo. El grupo que recibió inyecciones diarias con 2 µg de CART55-102 de rata no mostró un aumento en la DMO. Estos datos indican que el aumento continuo de los niveles séricos de CART durante 30 días, mediante la entrega de un implante de liberación lenta, aumenta significativamente la DMO trabecular.

EJEMPLO 3

Supresión inducida por CART de la producción de 17β-estradiol inducida por FSH en células de granulosa de bovino.

Ovarios de vacas de doble músculo fueron obtenidos en un matadero local y las células de granulosa fueron recolectadas de folículos de 3 a 5 mm en etapas aleatorias del ciclo del estro. Los folículos se colocaron en medio de cultivo (medio M505 (Gibco Invitrogen, Carlsbad, CA, EE.UU.) suplementado con antibióticos (100 UI/ml de penicilina y 0,1 mg/ml de estreptomicina (Invitrogen, Carlsbad, CA, EE.UU.), 10 ng/ml de insulina (Schering-Plough, Oss, Países Bajos), 4 ng/ml de selenito de sodio (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.), 5 µg/ml de apo-transferrina (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) y 10^{-7} M de androstenediona (Org 6, Schering-Plough, Oss, Países Bajos)) a 37°C. Los folículos se rompieron con una aguja y las células se hicieron pasar por un colador de células (de 70 µm de nylon, Becton Dickinson, Bedford, EE.UU.). Las células fueron centrifugadas durante 10 minutos a 340 x G y resuspendidas en medio de cultivo. Las células (1×10^5 células viables/pocillo) fueron cultivadas en placas de 96 pocillos durante 7 días a 37°C en una atmósfera humidificada (5% de CO₂, 95% de aire), en presencia de 0, 20, 100 ó 300 mUnidades de FSH (Org 32489, Schering-Plough, Oss, Países Bajos) en combinación con 0, 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} ó 10^{-12} M de CART55-102 de rata (Phoenix Pharmaceuticals Inc., Belmont, CA, EE.UU.). El medio de cultivo fue refrescado cada 48 horas. Después de 7 días, se determinaron los niveles de 17β-estradiol en el medio de cultivo, usando un ensayo ELISA para 17β-estradiol (Diagnostic Systems Laboratories Inc., Marburg, Alemania).

Los resultados se presentan en la **Figura 4** e indican que 1 µM de péptido CART puede suprimir la producción de 17β-estradiol inducida por FSH en las células de granulosa de bovino, 1,5 veces en presencia de 100 mUnidades de FSH y 3 veces en presencia de 300 mUnidades de FSH.

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de un péptido derivado del transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART) que tiene la actividad biológica del CART humano, CARACTERIZADO porque sirve para la preparación de una composición farmacéutica para aumentar la densidad mineral ósea para el tratamiento o prevención de enfermedades de la masa ósea y para la reparación de fracturas, donde el tratamiento o prevención comprende proporcionar continuamente niveles séricos elevados del péptido derivado de CART en un sujeto que será tratado.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque los niveles séricos elevados del péptido derivado de CART son proporcionados continuamente mediante la liberación lenta del péptido derivado de CART durante un período de tiempo prolongado desde una formulación de liberación lenta.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque la formulación de liberación lenta está en la forma de un implante, en particular un implante subcutáneo, o en la forma de un anillo vaginal.

4. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-3, CARACTERIZADO porque la formulación de liberación lenta está en la forma de una matriz polimérica biodegradable.

5. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADO porque los niveles séricos elevados del péptido derivado de CART son proporcionados continuamente evitando o inhibiendo la eliminación del péptido derivado de CART.

6. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, CARACTERIZADO porque el péptido derivado del transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART) es seleccionado del grupo consistente en el transcrito regulado por cocaína y anfetamina de longitud completa, CART55-102 de rata, CART61-102 de rata, CART62-102 de rata, CART42-89 humano, CART48-89 humano y CART49-89 humano.

7. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, CARACTERIZADO porque el aumento de la densidad mineral ósea es para el tratamiento o prevención de osteoporosis, pérdida ósea inducida por fármacos, pérdida ósea inducida por falta de uso o inmovilización, pérdida ósea inducida por periodontitis, fracturas óseas, dolor de espalda en mujeres postmenopáusicas, osteogénesis imperfecta, en particular para el tratamiento o prevención de la osteoporosis postmenopáusica en mujeres, la osteoporosis hipogonadal primaria e idiopática en hombres, y la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

8. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-7, CARACTERIZADO porque el período de tiempo prolongado comprende 1-3 meses, de preferencia 3-6 meses, de mayor preferencia 6-12 meses, y de mayor preferencia aún 12-24 meses.

9. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, CARACTERIZADO porque los niveles séricos elevados del péptido derivado de CART están aumentados en al menos 1,3 veces, de preferencia al menos 2 veces, de mayor preferencia al menos 3 veces y hasta 5 veces en comparación con el nivel sérico endógeno de CART.

10. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, CARACTERIZADO porque los niveles séricos elevados del péptido derivado de CART son de entre 30 y 650 pg/ml de suero.

11. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, CARACTERIZADO porque el aumento de la densidad mineral ósea (DMO) comprende un aumento de 1,05 veces, de preferencia 1,3 veces, de mayor preferencia 1,5 veces, de mayor preferencia aún un aumento de 2 veces del valor de DMO según se determina por absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA), en comparación con sujetos tratados con placebo.

12. Composición farmacéutica para aumentar la densidad mineral ósea para el tratamiento o prevención de enfermedades de la masa ósea y para la reparación de fracturas, CARACTERIZADA porque comprende un péptido derivado de CART que tiene la actividad biológica del CART humano y un excipiente adecuado en una formulación de liberación lenta.

67

13. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, CARACTERIZADA porque comprende uno más de CART42-89 humano, CART48-89 humano y CART49-89 humano para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en mujeres.

28

PREPARACIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA AUMENTAR LA
DENSIDAD MINERAL ÓSEA

RESUMEN

La presente invención se refiere al uso de un péptido derivado del transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART) para la preparación de una composición farmacéutica para aumentar la densidad mineral ósea, proporcionando continuamente niveles séricos elevados del péptido derivado de CART en un sujeto que será tratado. Convenientemente, los niveles séricos elevados del péptido derivado de CART son proporcionados continuamente mediante la liberación lenta del péptido derivado de CART durante un período de tiempo prolongado, desde una formulación de liberación lenta.

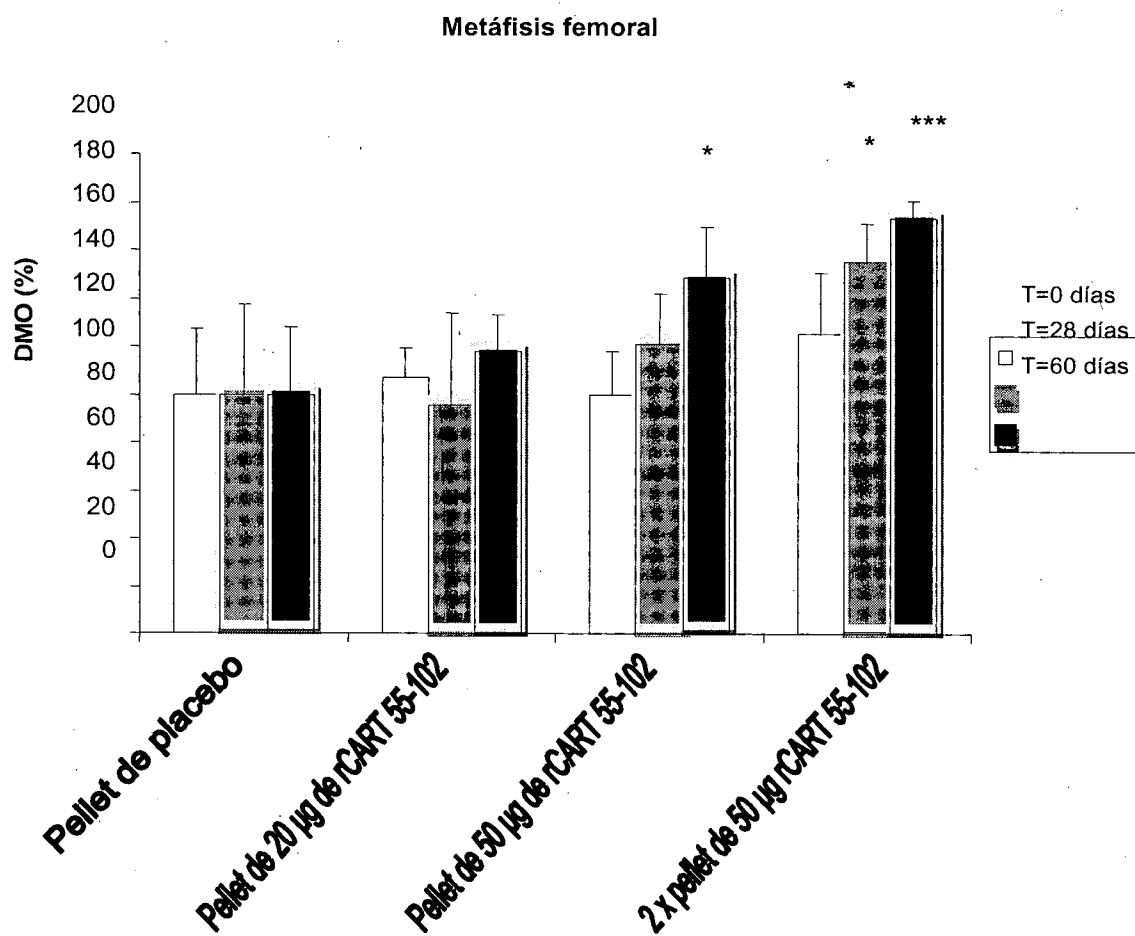
69

Fig. 1

péptido de señal		1	
CART_HUMANO	MESSRVRLPLLGAAALLMLPLLGTRAQEDAELOPRALDI	13	
CART_RATÓN	MESSRLRLPLLGAAALLMLPLLGARAQEDAELOPRALDI	13	
CART_RATA	MESSRLRLPLVLGAALLMLPLLGAGAQEDAELOPRALDI	13	
	*****:*****:*****:*****:*****:*****		
CART_HUMANO	YSAVDDASHEKEL.....IEALQEVLLKKLKSK	40	
CART_RATÓN	YSAVDDASHEKELPRRQLRAPGAMLQIEALQEVLLKKLKSK	53	
CART_RATA	YSAVDDASHEKELPRRQLRAPGAVLQIEALQEVLLKKLKSK	53	
	*****	*****	
CART_HUMANO	RVPIYEKKYGQVPMCDAGEQCAVRKGARIGKLCDCPRGTS	80	
CART_RATÓN	RPIYEKKYGQVPMCDAGEQCAVRKGARIGKLCDCPRGTS	93	
CART_RATA	RPIYEKKYGQVPMCDAGEQCAVRKGARIGKLCDCPRGTS	93	
	*:*****		
CART_HUMANO	CNSFLLKCL	89	
CART_RATÓN	CNSFLLKCL	102	
CART_RATA	CNSFLLKCL	102	

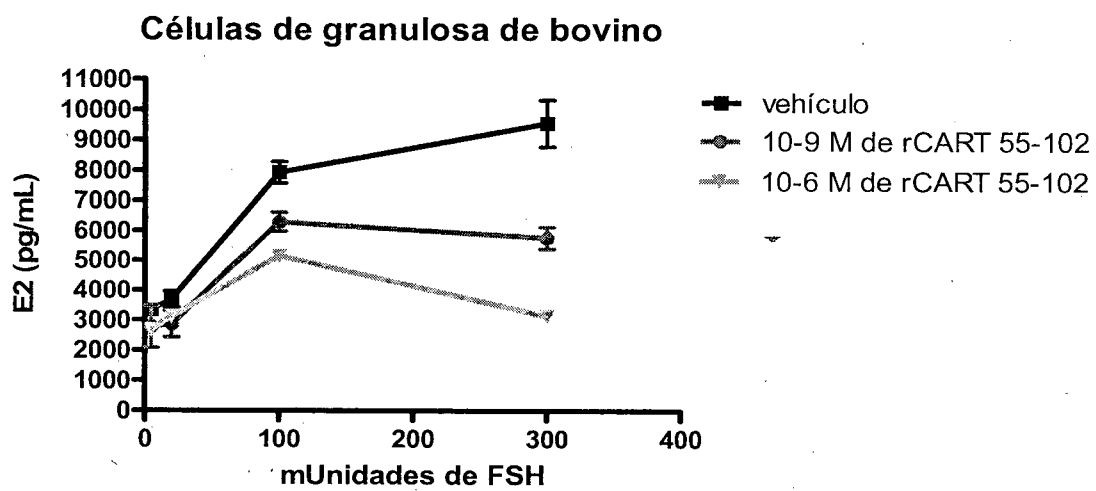
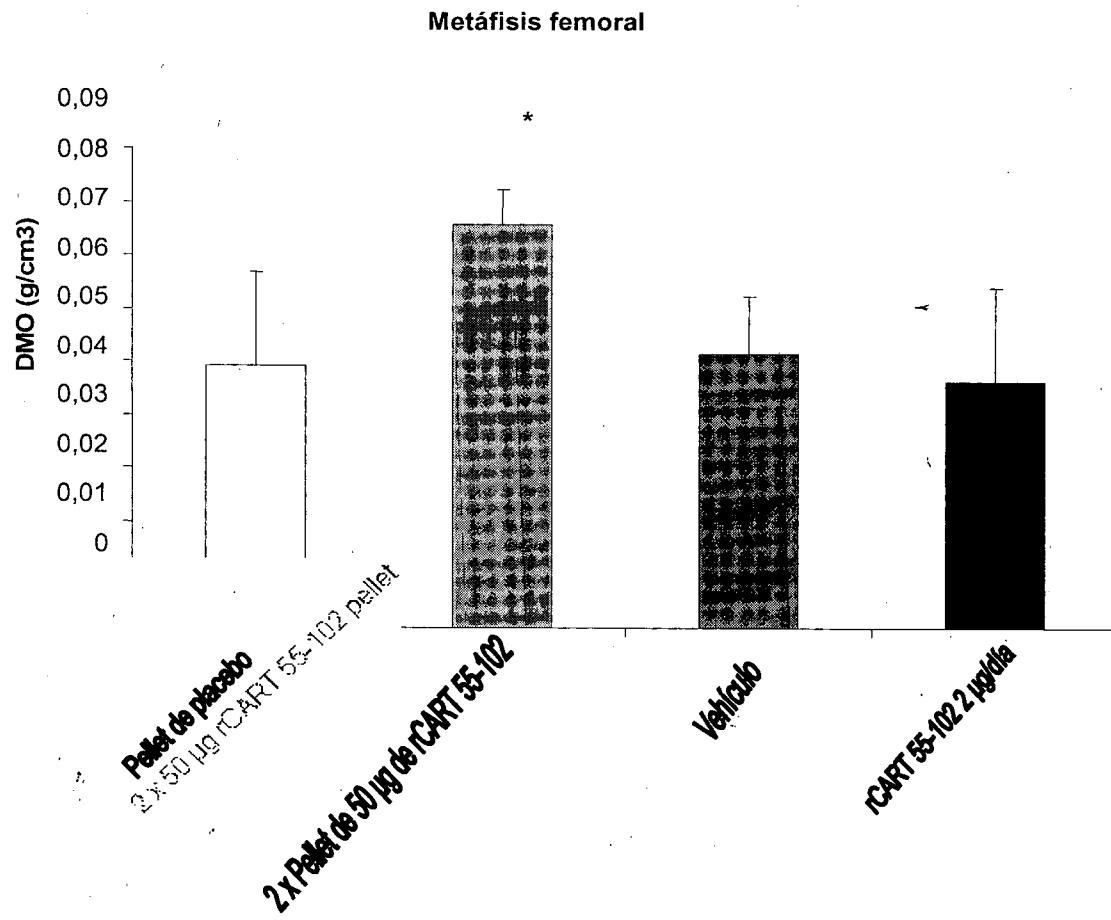
30

Fig. 2



21

Fig. 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/053149

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K38/18 A61K9/00 A61P19/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, Sequence Search, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98/42747 A (NOVONORDISK AS [DK]; HASTRUP SVEN [DK]; CHRISTIANSEN KENNET [DK]; THIM) 1 October 1998 (1998-10-01) see claims 27-30, page 26 lines 22-25, examples 6-16	1
Y	PATEL M S ET AL: "The New Field of Neuroskeletal Biology" CALCIFIED TISSUE INTERNATIONAL, SPRINGER-VERLAG, NE, vol. 80, no. 5, 18 April 2007 (2007-04-18) , pages 337-347, XP019512692 ISSN: 1432-0827 see abstract and paragraph bridging pages 340-341	1



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 January 2010

Date of mailing of the international search report

05/02/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Merckling-Ruiz, V

73

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/053149

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	AHN J.D. ET AL.: "Cart overexpressions is the only identifiable cause of high bone mass in Mc4-r deficiency." ENDOCRINOLOGY, vol. 147, no. 7, 2006, pages 3196-3202, XP002496568 cited in the application see abstract	1
Y	MOFFETT ET AL: "Studies of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) knockout mice" PEPTIDES, ELSEVIER, AMSTERDAM, vol. 27, no. 8, 1 August 2006 (2006-08-01) , pages 2037-2045, XP005566282 ISSN: 0196-9781 see page 2041	1
A	AUDREY GUÉRARDEL ET AL: "Obesity susceptibility CART gene polymorphism contributes to bone remodeling in postmenopausal women" OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL ; WITH OTHER METABOLIC BONE DISEASES, SPRINGER-VERLAG, LO, vol. 17, no. 1, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 156-157, XP019381098 ISSN: 1433-2965 see page 156 last paragraph	1-13
A	SEN A. ET AL.: "Cocaine- and amphetamine-regulated transcript regulation of follicle-stimulating hormone signal transduction in bovine granulosa cells." ENDOCRINOLOGY, vol. 148, no. 9, September 2007 (2007-09), pages 4400-4410, XP002565280 see abstract	1-13

74

International application No

International application No

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 9842747 A	01-10-1998	AU 6393498 A EP 0971957 A1 JP 2002538757 T	20-10-1998 19-01-2000 12-11-2002

PATENT COOPERATION TREATY

04 FEB 2010

JS

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2009/053149

International filing date (day/month/year)
17.03.2009

Priority date (day/month/year)
20.03.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K38/18 A61K9/00 A61P19/10

Applicant
N.V. ORGANON

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Merckling-Ruiz, V

Telephone No. +49 89 2399-8590



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

76
International application No.
PCT/EP2009/053149

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☒ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☒ on paper
 - ☒ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☒ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

70

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2009/053149

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>2-13</u>
	No: Claims	<u>1</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Reference is made to the following documents:

- D1 WO 98/42747 A (NOVONORDISK AS [DK]; HASTRUP SVEN [DK]; CHRISTIANSEN KENNET [DK]; THIM) 1 October 1998 (1998-10-01)
- D2 PATEL M S ET AL: "The New Field of Neuroskeletal Biology" CALCIFIED TISSUE INTERNATIONAL, SPRINGER-VERLAG, NE, vol. 80, no. 5, 18 April 2007 (2007-04-18) , pages 337-347, XP019512692 ISSN: 1432-0827
- D3 AHN J.D. ET AL.: "Cart overexpressions is the only identifiable cause of high bone mass in Mc4-r deficiency." ENDOCRINOLOGY, vol. 147, no. 7, 2006 , pages 3196-3202, XP002496568 cited in the application
- D4 MOFFETT ET AL: "Studies of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) knockout mice" PEPTIDES, ELSEVIER, AMSTERDAM, vol. 27, no. 8, 1 August 2006 (2006-08-01) , pages 2037-2045, XP005566282 ISSN: 0196-9781
- D5 AUDREY GUÉRARDEL ET AL: "Obesity susceptibility CART gene polymorphism contributes to bone remodeling in postmenopausal women" OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL ; WITH OTHER METABOLIC BONE DISEASES, SPRINGER-VERLAG, LO, vol. 17, no. 1, 1 January 2006 (2006-01-01) , pages 156-157, XP019381098 ISSN: 1433-2965
- D6 SEN A. ET AL.: "Cocaine- and amphetamine-regulated transcript regulation of follicle-stimulating hormone signal transduction in bovine granulosa cells." ENDOCRINOLOGY, vol. 148, no. 9, September 2007 (2007-09) , pages 4400-4410,

Regarding point V

1. None of the available prior art documents explicitly discloses the use of a CART-derived peptide in the manufacture of a medicament for treating bone diseases. D1 is directed to the use of the same CART-derived peptides as in the present application as appetite suppressants. Their use in the treatment of other diseases or conditions such as osteoporosis is merely suggested (see page 26 lines 22-25).

Neither D1 nor any other available prior art document discloses a pharmaceutical composition comprising a CART-derived polypeptide in a slow release formulation.

In conclusion, the subject-matter of claims 1-13 is novel.

2. The technical problem underlying the application is to provide novel therapeutic agents for increasing bone mineral density and thereby treating diseases such as osteoporosis. The solution resides in the use of CART-derived peptides that are administered in a way that provides continuously elevated serum levels (see claim 1), or in the use of a pharmaceutical composition comprising a CART-derived peptide in a slow release formulation (see claim 12).

The use of CART itself for increasing bone mineral density is obvious over any of D2 to D4 because all of these documents show that CART inhibits bone resorption in vivo. However, these documents do not suggest the use of CART-derived peptides.

In D1, the use of CART-derived peptides for the treatment of osteoporosis is suggested (see page 26 lines 22-25) but no data or reasoning supporting this statement are provided. D1 only shows the effect of CART-derived peptides on appetite suppression. In addition, D1 does not mention the administration of these peptides in a continuous manner with elevated serum levels/ or the formulation in a slow release composition.

In conclusion, claims 1-13 do not appear to be obvious over the prior art.

However, since the wording "by continuously providing elevated serum levels of CART-derived peptide in a subject" lacks clarity and is not acceptable (see below), this wording is not regarded as (sufficiently) limiting. It is clear from the teaching of example 2 of the present application that CART-derived peptides only exhibit the desired technical effect when administered as a slow release formulation. It is therefore considered that the technical effect is not shown across the whole scope of claim 1. This claim is not inventive.

Regarding point VIII

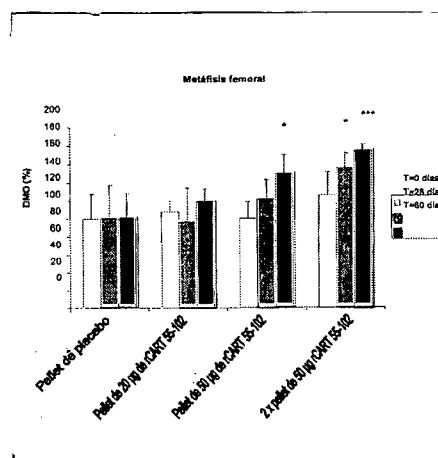
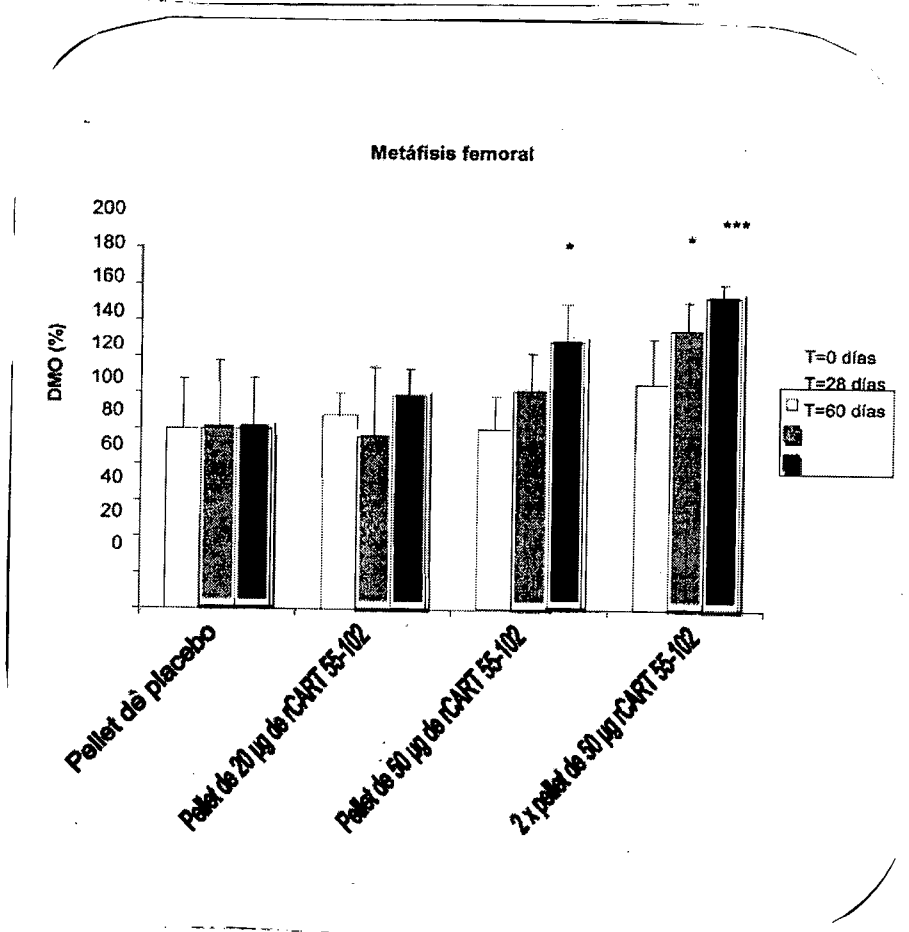
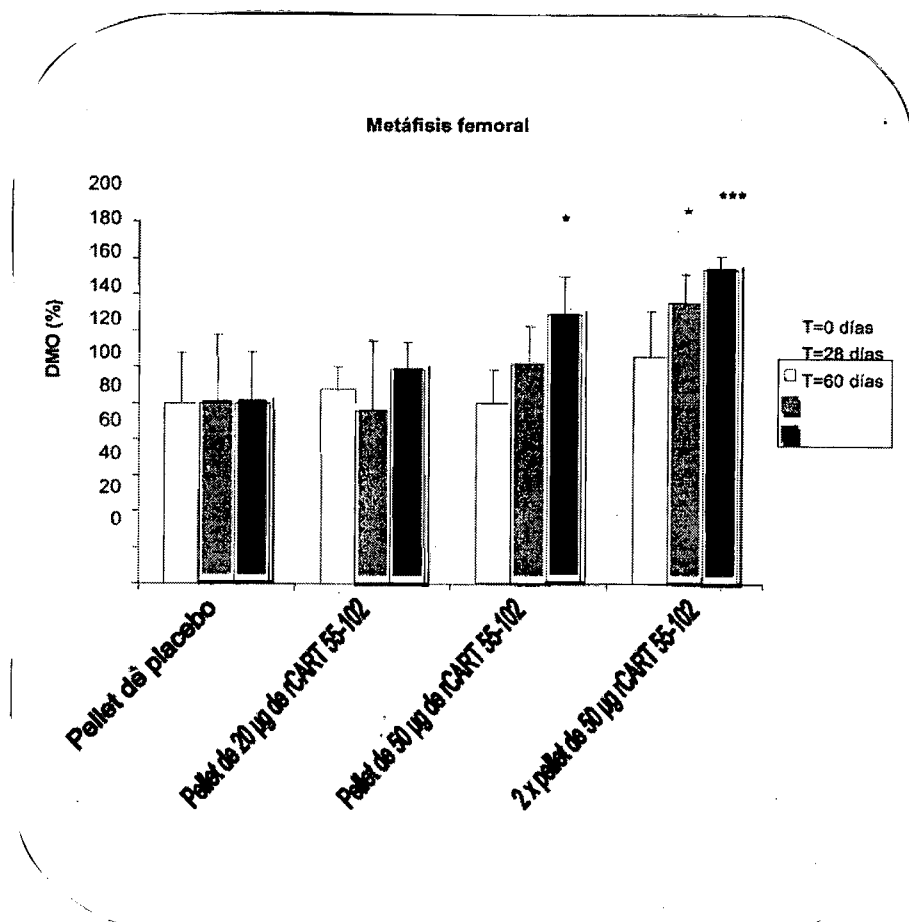
3. The application is not clear for the following reasons :

3.1 The category to which claims 12-13 belong is not clear.

3.2 The wording "bone mass disease" in claim 1 is not clear because the skilled person cannot determine unambiguously which diseases/ conditions fall under the scope of such a definition.

3.3 The words "particularly" and "preferably" in claims 3, 7-9 and 11 do not introduce any limiting technical feature and therefore render the scope of these claims unclear.

3.4 The wording "continuously providing elevated serum levels of the CART-derived polypeptide" is not clear because it rather recites a result to be achieved and the skilled person does not know which levels can be considered "elevated".



47

Por la cual se impone una sanción

Proyecto: Ana María stand V.

88

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 74,154
FECHA : SEPTIEMBRE 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119558-00000-0000

Fecha: 2010-09-28 11:45:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	156799806	06/09/2010	26,468,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo: 00299-841-040-7

84

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 78,439
FECHA : SEPTIEMBRE 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119558-00000-0000

Fecha: 2010-09-28 11:45:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	156798832	20/09/2010	42,239,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL
			TOTAL : \$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 00299- 841-040-7.

85

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 78,440
FECHA : SEPTIEMBRE 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119558-00000-0000

Fecha: 2010-09-28 11:45:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	156798832	20/09/2010	42,239,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
		TOTAL :	\$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 00299-841-040-7

86

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 78,441
FECHA : SEPTIEMBRE 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119558- -00000-0000

Fecha: 2010-09-28 11:45:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	156798832	20/09/2010	42,239,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL
			26,000.00
		TOTAL :	\$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 00299-841-040-7



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119558- -00000-0000

ONES

Fecha: 2010-09-28 11:45:31
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 86

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO ☐

Art.33 Decision 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
N.V ORGANON

REFERENCIA	Radicación No.	10 119558
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/053149
	Fecha inicio fase nacional	20/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14357

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

05 NOV. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11