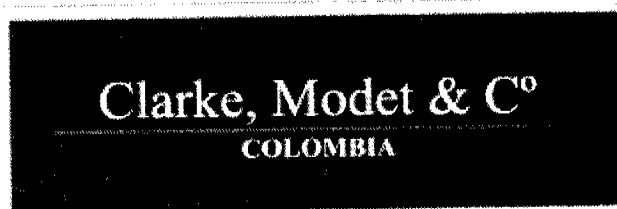




No. 04-065237 - 00007-0000

Fecha: 2007-12-21 13:34:34 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE II Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA RQUE Folios: 8



Intellectual Property

2691/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 04-065.237

Solicitud de patente a nombre de **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY.**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Cra. 11 No. 86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY** domiciliada en Cincinnati, Ohio, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 9925 notificado por fijación en lista el 17 de agosto de 2007 relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1299, me permito manifestar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que ahora consta de diecinueve (19) reivindicaciones y en el cual se han realizado las siguientes modificaciones

1.1 Se canceló la antigua reivindicación 17 que hacía alusión al método.

1.2 Se canceló la antigua reivindicación 21 referente a un estuche o kit.

2. Claridad de la solicitud.

2.2 Con relación a la descripción me permito decir que la misma es totalmente clara para una persona versada en la materia ya que se entiende que la invención se refiere a novedosos péptidos y ácidos nucleicos para su codificación, los cuales resultan útiles para el tratamiento de trastornos modulados por el CR1/2R. La información contenida en la solicitud es suficiente para que una persona versada en la materia, en especial un bioquímico, pueda llevar a cabo la invención.

2.3 Respecto a la supuesta no evidencia probada del desarrollo de todos los péptidos y de todos los ácidos nucleicos, anticuerpos y composiciones, me permito decir que en las páginas 79 a 93 de la descripción se establecen los resultados de

estudios con las diferentes secuencias de aminoácidos de la presente invención. En consecuencia, no es cierto que no exista evidencia probada para todos los péptidos, ácidos nucleicos, anticuerpos y composiciones de la invención.

2.4 De otra parte, con relación a las tablas de datos que se registran en la descripción, me permito decir que las mismas son claras, toda vez que como se puede constatar en la página 79 el ensayo se hizo de manera comparativa con los péptidos conocidos en la técnica como urocortina I, urocortina II, urocortina III, factor de liberación de corticotropina humana, corticotropina ovina y savagina (secuencias 2, 4, 6, 8, 10 y 11 respectivamente) mostrados en la tabla 2 y con los péptidos cuyas secuencias se enuncian en la tabla 3.

En este sentido, dirijo la atención del examinador a la descripción desde la página 51 en adelante, donde se expone la manera como se pueden llevar a cabo estos ensayos y que además son conocidos por las personas versadas en esta materia.

2.5 Con relación a las reivindicaciones, me permito decir que la caracterización de los péptidos no nativos se lleva a cabo sobre la base de un limitado número de posibilidades. En este sentido, es pertinente señalar que la reivindicación 1 es limitada en su alcance y la reivindicación 16 establece el número de las secuencias específicas, las cuales son cubiertas por la reivindicación 1. Los datos de eficacia se proporcionan para todos las secuencias de la reivindicación 16 y dichos datos para los péptidos también sustentan las reivindicaciones que corresponden a los ácidos nucleicos y a los anticuerpos.

3. Unidad de Invención

La invención reclamada no es especulativa ni indeterminada como lo quiere hacer ver el examinador, toda vez que la naturaleza de las “variantes” cubiertas por las reivindicaciones presentan una pequeña cantidad de variaciones entre los residuos de aminoácidos y éstas suceden únicamente en las posición 11 (Pro, Tyr, Leu, Phe ó Thr), en la posición 12 (Gln, Tyr ó Trp), en la posición 17 (Met ó Ile), en la posición 31 (Ala ó Thr), en la 32 (Asn ó Thr), en la posición 35 (Arg ó Leu), en la 36 (Leu ó Ile), en la 38 (Asp, Ala ó Leu), en la 39 (Thr o Arg) y en la 40 (Arg, -, Ile o Val)

Tales definiciones se encuentran en concordancia con aquellas reveladas en la reivindicación 1 y no representan diferencias mayores en la estructura entre los varios compuestos cubiertos por la invención en estudio a través del capítulo reivindicatorio.

Las secuencias concretas para las cuales los datos se encuentran proporcionados son para aquellas que caen dentro de la definición de la secuencia enseñada en la reivindicación 1. En este sentido es necesario señalar que varias de las otras secuencias ejemplificadas difieren únicamente por pocos aminoácidos y deben caer dentro de la definición de las variantes y como se mencionó anteriormente, los datos de la eficacia para todos los péptidos de la invención se establecen en la tabla 3. La

discusión de los ensayos empleados para medir dicha eficacia se encuentran en la descripción a partir de la página 51, línea 19 en adelante.

Como ese despacho puede constatar, a partir de lo revelado en la descripción y lo descrito en la reivindicación 1, los péptidos reivindicados poseen substancialmente la misma secuencia de aminoácidos. En este sentido, es pertinente manifestar que las variaciones cubiertas son únicamente un número muy limitado.

Aun más, a partir de los datos presentados en la tabla No. 3 se puede corroborar que los péptidos son comunes en actividad y que las variaciones no cambian las propiedades básicas de los péptidos estudiados. Por lo tanto, la materia objeto de la presente invención posee un concepto inventivo común y cumple con los requerimientos de unidad de invención.

4. En cuanto a que el material presentado en esta solicitud no es susceptible de ser patentado, me permito dirigir la atención del examinador a la reivindicación 1 donde claramente se delimitan los péptidos de la invención a aquellos **NO NATIVOS**, es decir, aquellos que no se encuentran en la naturaleza y por lo tanto los péptidos de esta invención son el resultado de la actividad creativa del inventor y no pertenecen a la naturaleza por el simple hecho de que se diga que son aislados. En este sentido, la expresión aislado significa que son aislados del medio de producción bien sea dicho medio sintético o por técnicas recombinantes.

5. Excepciones a la patentabilidad

Sobre este particular, me permito decir que el capítulo reivindicatorio ahora presentado no hace alusión a un método de tratamiento o de prevención.

A la luz de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio y los argumentos anteriormente presentados quedan enteramente superadas las objeciones planteadas por ese despacho y por ende se solicita conceder el beneficio de patente a la presente invención.

Señor Superintendente,



JIMENA ESCOBAR URIBE

CC39.779.452 de Usaquén

T.P. 68228

Cód. 5376

462
46A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº 04-085217-00007-0000

RECEPCIONADO EN LA OFICINA DE REGISTRO Y CONTROL DE LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
EL 10 DE DICIEMBRE DE 2007
POR EL RESPUESTABLE FOLIOS 8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 100,490
FECHA : DICIEMBRE 10 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	72394969	10/12/2007	32,420,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Un péptido no nativo que comprende la secuencia:

-ZGPPISIDLPX₁₂X₁₃LLRKX₁₈IEIEKQEKEKEEAX₃₂X₃₃NAX₃₆X₃₇LX₃₉X₄₀X₄₁

caracterizado porque

X₁₂ se selecciona a partir de F, Y, L, I y T;

X₁₃ se selecciona a partir de Q, W y Y;

X₁₈ se selecciona a partir de V y M;

X₃₂ se selecciona a partir de T y A;

X₃₃ se selecciona a partir de N y T;

X₃₆ se selecciona a partir de R y L;

X₃₇ se selecciona a partir de L y I;

X₃₉ se selecciona a partir de D y A;

X₄₀ se selecciona a partir de T y R;

X₄₁ se selecciona a partir de I y V;

y variantes de los mismos. *definición*

2. El péptido de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque:

X₁₂ se selecciona a partir de F, L, T y Y.

3. El péptido de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque:

X₁₂X₁₃ se seleccionan a partir del grupo formado por FQ, YQ, YW, LQ, LY, IY y TY.

es sólo 1 opción.

4. El péptido de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque:

$X_{32}X_{33}$ se seleccionan a partir del grupo formado por AN y TT *es sólo 1 opción.*

5. El péptido de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque:

$X_{36}X_{37}$ se seleccionan a partir del grupo formado por RI, LL y RI. *es sólo 1 opción.*

6. El péptido de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque:

$X_{39}X_{40}X_{41}$ se seleccionan a partir del grupo formado por DTI, ARI, ATI, DRV y ARV. *es sólo 1 opción.*

7. El péptido de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque;

$X_{32}X_{33}$ se seleccionan a partir del grupo formado por AN y TT

8. El péptido de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque;

$X_{36}X_{37}$ se seleccionan a partir del grupo formado por RI, LL y RI.

9. El péptido de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque;

$X_{39}X_{40}X_{41}$ se seleccionan a partir del grupo formado por DTI, ARI, ATI, DRV y ARV.

10. El péptido de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque;

$X_{36}X_{37}$ se seleccionan a partir del grupo formado por RI, LL y RI.

11. El péptido de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque;

$X_{39}X_{40}X_{41}$ se seleccionan a partir del grupo formado por DTI, ARI, ATI, DRV y ARV.

12. El péptido de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque;

$X_{39}X_{40}X_{41}$ se seleccionan a partir del grupo formado por DTI, ARI, ATI, DRV y ARV.

13. El péptido de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque;

$X_{36}X_{37}$ se seleccionan a partir del grupo formado por RI, LL y RI.

14. El péptido de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque;

$X_{39}X_{40}X_{41}$ se seleccionan a partir del grupo formado por DTI, ARI, ATI, DRV y ARV.

15. El péptido de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque;

$X_{39}X_{40}X_{41}$ se seleccionan a partir del grupo formado por DTI, ARI, ATI, DRV y ARV.

16. El péptido de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona a partir del grupo formado por SEQ ID núm.: 22, 144, 148, 149, 151, 278, 279, 286, 288, 311, 349, 350, 351, 352 y 353.

17. Un ácido nucleico aislado que codifica para un péptido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

18. Un anticuerpo aislado específico para un péptido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes. *No está definido por su estructura*

19. Una composición farmacéutica que contiene:
a. una cantidad segura y eficaz de un péptido de cualquiera de las reivindicaciones precedentes; y
b. un portador farmacéuticamente aceptable.

United States Patent [19]

Rivier et al.

[11] Patent Number: 4,605,642

[45] Date of Patent: Aug. 12, 1986

[54] CRF ANTAGONISTS

[75] Inventors: Catherine L. Rivier; Jean E. F. Rivier; Wylie W. Vale, Jr., all of La Jolla; Marvin R. Brown, Del Mar, all of Calif.

[73] Assignee: The Salk Institute for Biological Studies, San Diego, Calif.

[21] Appl. No.: 583,092

[22] Filed: Feb. 23, 1984

[51] Int. Cl.⁴ C07K 7/10; A61K 37/24

[52] U.S. Cl. 514/12; 530/324

[58] Field of Search 424/177; 260/112.5 R; 514/12; 436/817

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,415,558 11/1983 Vale et al. 260/112.5 R

OTHER PUBLICATIONS

"Characterization of a 41-Residue Ovine Hypothalamic Peptide that Stimulates Secretation of Corticotropin and β -Endorphin"—*Science*, vol. 213, pp. 1394-1397. Margioris et al., *Endocrinology*, 113(2), 663-671, 1983. Rivier et al., *Science*, vol. 224, 889-891 (1984). Gold et al., *Am. J. Psychiatry*, 619-627 (1984). Stodman's Medical Dictionary, 23rd ed., The Williams and Wilkins Co., Baltimore, p. 1346. Spiess et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 78, No. 10, 1981, pp. 6517-6521.

Rivier et al., *Endocrinology*, vol. 110, No. 1, 1982, pp. 272-278.

Primary Examiner—Delbert R. Phillips

Assistant Examiner—F. T. Moezie

Attorney, Agent, or Firm—Fitch, Even, Tabin & Flannery

[57] ABSTRACT

Several polypeptide analogs of the known members of the corticotropin releasing factor (CRF) family have been synthesized and tested including human and rat CRF which have the formula: H-Ser-Glu-Glu-Pro-Phe-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Met-Ala-Arg-Ala-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Gln-Ala-His-Ser-Asn-Arg-Lys-Leu-Met-Glu-Ile-Ile-NH₂. Peptides are herein disclosed that are potent competitive antagonists of CRF in mammals. One which has been found to be particularly potent is: H-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Met-Leu-Glu-Met-Ala-Lys-Ala-Glu-Gln-Glu-Ala-Glu-Gln-Ala-Ala-Leu-Asn-Arg-Leu-Leu-Leu-Glu-Glu-Ala-NH₂. These antagonists or pharmaceutically or veterinarily acceptable salts thereof, dispersed in a pharmaceutically or veterinarily acceptable liquid or solid carrier, can be administered to mammals, including humans, to achieve a prevent elevation of ACTH, β -endorphin, β -lipotropin, other products of the pro-opiomelanocortin gene and corticosterone levels and/or a lowering of brain-mediated responses to stress over an extended period of time. They may also be used to affect mood, memory and learning, as well as diagnostically.

20 Claims, No Drawings

467
469

CRF ANTAGONISTS

This invention was made with Government support under Grants Nos. AM-26741, AM 20,917 and HD 13,527, awarded by the National Institutes of Health. The Government has certain rights in this invention.

This invention is directed to peptides and to methods for pharmaceutical treatment of mammals using such peptides. More specifically, the invention relates to antagonists of the hentacontapeptide CRF, to pharmaceutical compositions containing CRF antagonists and to methods of treatment of mammals using CRF antagonists.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Experimental and clinical observations have supported the concept that the hypothalamus plays a key role in the regulation of adeno-hypophyseal corticotrophic cells secretory functions. Over 25 years ago, Guillemin, Rosenberg and Saffran and Schally independently demonstrated the presence of factors in hypothalamus which would increase the rate of ACTH secretion by the pituitary gland incubated in vitro or maintained in an organ culture. None of the secretagogues characterized met the criteria expected of a physiologic corticotropin releasing factor (CRF) until ovine CRF (oCRF) was characterized in 1981 and, as disclosed in U.S. Pat. No. 4,415,558, was found to have the formula: H-Ser-Gln-Glu-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Met-Thr-Lys-Ala-Asp-Gln-Leu-Ala-Gln-Gln-Ala-His-Ser-Asn-Arg-Lys-Leu-Leu-Asp-Ile-Ala-NH₂.

Sauvagine is a 40-residue, amidated generally similar peptide which was isolated from the skin of the South American frog *Phyllomedusa sauvagei*. It was characterized by Erspamer et al. and was described in *Regulatory Peptides*, Vol. 2 (1981), pp. 1-13. Sauvagine has the formula: pGlu-Gly-Pro-Pro-Ile-Ser-Ile-Asp-Leu-Ser-Leu-Glu-Leu-Leu-Arg-Lys-Met-Ile-Glu-Ile-Glu-Lys-Gln-Glu-Lys-Glu-Lys-Gln-Gln-Ala-Ala-Asn-Asn-Arg-Leu-Leu-Leu-Asp-Thr-Ile-NH₂. Urotensin I is a homologous 41-residue peptide which was isolated from the urophyses of teleost fish as reported in Ichikawa, et al. *Peptides*, 3, 859 (1982). Sauvagine, Urotensin I, and members of the CRF family have been reported to have biological activity in lowering blood pressure in mammals and in stimulating the secretion of ACTH and β -endorphin.

SUMMARY OF THE INVENTION

Competitive antagonists of the 41-residue CRF family of peptides have been discovered which have the following formula: Y-R₈-R₉-leu-R₁₁-R₁₂-R₁₃-leu-leu-Arg-R₁₇-R₁₈-R₁₉-Glu-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-Gln-ala-R₃₂-R₃₃-Asn-Arg-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-NH₂ wherein Y is an acyl group having 7 or less carbon atoms or hydrogen; R₈ is ala, Gly, Gln, Ile, leu, Nle, Phe, Val or des-R₈; R₉ is Asp, Glu or des-R₉; R₁₂, R₁₉ and R₂₄ are selected from the group consisting of leu, Ile, ala, Gly, Val, Nle, Phe and Gln; R₁₁ is Thr or Ser; R₁₃ is His, Tyr or Glu; R₁₇ is Glu, Asn or Lys; R₁₈ is Val, Nle or Met; R₂₁ is Met, Nva, Ile, ala, leu, Nle, Val, Phe or Gln; R₂₂ is ala, Thr, Asp or Glu; R₂₃ is Arg, Orn, Har or Lys; R₂₅ is Asp or Glu; R₂₆ is Gln, Asn or Lys; R₂₇ is leu, Ile, ala, Val, Nva, Met, Nle, Phe, Asp, Asn, Gln or Glu; R₂₈ is ala, Arg or Lys; R₂₉ is Gln or Glu; R₃₂ is His, Gly, Tyr or ala; R₃₃ is Ser,

Asn, leu, Thr or ala; R₃₆ is Lys, Orn, Arg, Har or leu; R₃₇ is leu or Tyr; R₃₈ is Met or leu; R₃₉ is Glu or Asp; R₄₀ is Ile, Thr, Glu, ala, Val, leu, Nle, Phe, Nva, Gly or Gln; and R₄₁ is ala, Ile, Gly, Val, leu, Nle, Phe, Nva or Gln; or a nontoxic addition salt thereof.

Pharmaceutical compositions in accordance with the invention include such CRF antagonists, or nontoxic addition salts thereof, dispersed in a pharmaceutically or veterinarily acceptable liquid or solid carrier. The administration of such peptides or pharmaceutically or veterinarily acceptable addition salts thereof to mammals, particularly humans, in accordance with the invention may be carried out for the regulation of secretion of ACTH, β -endorphin, β -lipotropin, other products of the pro-opiomelanocortin gene and corticosterone and/or for the lowering of stress responses and/or for affecting mood, behavioral, metabolic and gastrointestinal functions and autonomic nervous system activities. Furthermore CRF antagonists may be used for the evaluation of the status of pituitary, metabolic, cardiovascular, gastrointestinal or central nervous system functions.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

The nomenclature used to define the peptides is that specified by Schroder & Lubke, "The Peptides", Academic Press (1965) wherein, in accordance with conventional representation, the amino group appears to the left and the carboxyl group to the right. The standard 3-letter abbreviations to identify the alpha-amino acid residues, and where the amino acid residue has isomeric forms, it is the L-form of the amino acid that is represented unless otherwise expressly indicated, e.g. Ser=L-serine, Nle=L-norleucine, Nva=norvaline, Har=homoarginine, Orn=ornithine, etc. In addition the following abbreviations are used: leu=either L-leucine or CaCH₃-L-leucine (CML) and ala=either L-alanine or CaCH₃-L-alanine (CMA).

The invention provides antagonists of CRF having the following Formula (I): Y-R₈-R₉-leu-R₁₁-R₁₂-R₁₃-leu-leu-Arg-R₁₇-R₁₈-R₁₉-Glu-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-Gln-ala-R₃₂-R₃₃-Asn-Arg-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-NH₂ wherein Y is an acyl group having 7 or less carbon atoms or hydrogen; R₈ is ala, Gly, Gln, Ile, leu, Nle, Phe, Val or des-R₈; R₉ is Asp, Glu or des-R₉; R₁₂, R₁₉ and R₂₄ are selected from the group consisting of leu, Ile, ala, Asn, Gly, Val, Nle, Phe and Gln; R₁₁ is Thr or Ser; R₁₃ is His, Tyr or Glu; R₁₇ is Glu, Asn or Lys; R₁₈ is Val, Nle or Met; R₂₁ is Met, Nva, Ile, ala, leu, Nle, Val, Phe or Gln; R₂₂ is ala, Thr, Asp or Glu; R₂₃ is Arg, Orn, Har or Lys; R₂₅ is Asp or Glu; R₂₆ is Gln, Asn or Lys; R₂₇ is leu, Ile, ala, Val, Nva, Met, Nle, Phe, Asp, Asn, Gln or Glu; R₂₈ is ala, Arg or Lys; R₂₉ is Gln or Glu; R₃₂ is His, Gly, Tyr or ala; R₃₃ is Ser, Asn, leu, Thr or ala; R₃₆ is Lys, Orn, Arg, Har or leu; R₃₇ is leu or Tyr; R₃₈ is Met or leu; R₃₉ is Glu or Asp; R₄₀ is Ile, Thr, Glu, ala, Val, leu, Nle, Phe, Nva, Gly or Gln; R₄₁ is ala, Ile, Gly, Val, leu, Nle, Phe, Nva or Gln; or a nontoxic addition salt thereof.

These antagonists that have been synthesized exhibit excellent binding to pituitary receptors for native CRF. These antagonists preferably include residues having a high alpha-helical forming potential as follows: R₈ is leu or des-R₈, R₁₁ is Thr, R₁₂ is Phe or leu, R₁₃ is His or Glu, R₁₇ is Glu, R₁₈ and R₂₁ are Met or Nle, R₁₉ and R₃₇ are leu, R₂₂ and R₄₁ are ala, R₂₃ is Lys, R₂₄ and R₂₈ are ala, R₂₅ and R₃₉ are Glu, R₂₆ is Gln, R₂₇ is Glu or leu, R₂₉ is

468
170

468
471

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07K 14/575, A61K 38/22	A1	(11) International Publication Number: WO 97/32898 (43) International Publication Date: 12 September 1997 (12.09.97)
(21) International Application Number: PCT/US97/03291 (22) International Filing Date: 3 March 1997 (03.03.97) (30) Priority Data: 08/611,537 6 March 1996 (06.03.96) US (71) Applicant: THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA [US/US]; 22nd floor, 300 Lakeside Drive, Oakland, CA 94612-3550 (US). (72) Inventors: WELI, Edward, T.; 480 Grizzly Peak Boulevard, Berkeley, CA 94720 (US). THOMAS, Holly, A.; 6447 Melville Drive, Oakland, CA 94611 (US). KISHIMOTO, Toshimitsu; 1619, Higashinada-ku, Mikage-cho, Hirano, Kobe City 658 (JP). (74) Agents: SIEBERT, J., Suzanne et al.; Majestic, Parsons, Siebert & Hsue, Suite 1100, Four Embarcadero Center, San Francisco, CA 94111-4121 (US).	(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(54) Title: ANTI-INFLAMMATORY CRF ANALOGS, THEIR COMPOSITIONS AND USE (57) Abstract Peptide analogues are provided with amino acid sequences of the corticotropin-releasing factor superfamily, but having at least one amino acid residue that has been replaced with a D-amino acid residue or a D-amino acid analog. For peptides having 40 resp. 41 amino acid residues, the fourth resp. fifth residue is a D-amino acid residue or analog thereof. The peptide analogues have anti-inflammatory activity while having a receptor selectivity and thus a disassociated ACTH response.		

470
472

19

As also shown by Table 1A, another inventive embodiment was prepared having the fifth position substituted with D-Pro, and also having three further substitutions: The normal alanine residue at position 22, the normal arginine residue at position 23 and the normal glutamic acid position at 25 were all changed to threonine, lysine and aspartic acid, respectively. This novel peptide of the invention also gave an anti-inflammatory response.

The structures of the five novel peptide embodiments are shown in Table 1B.

TABLE 1B

Structures of CRF superfamily peptides modified for selective actions on receptors:

15	[D-Pro ⁵]CRF	Human	SEEPpISLDL TFHLLREVLE MARAEQLAQQ AHSNRKLMEII
	[D-Pro ⁶ ,Thr ²² ,Lys ²³ ,Asp ²⁵]CRF	Human	SEEPpISLDL TFHLLREVLE MTKADQLAQQ AHSNRKLMEII
	[D-Pro ⁶]Urocortin	Rat	DDPpLSIDL TFHLLRTLLE LARTQSQRER AEONRIIFDSV
	[D-Pro ⁶]CRF	Fish	SEEPpISLDL TFHLLREVLE MARAEQLAQQ AHSNRKMMEIF
	[D-Pro ⁶]Sauvagine	Frog	>EGPpISIDL SLELLRKMIIE IEKQEKQKQ AANNRLLLDTI

underlined residues indicate point of modification, p = D-Pro

- a) The carboxyl termini of these peptides were amidated.
- b) Single letter abbreviations for amino acids: S, T, P, A, G; Ser, Thr, Pro, Ala, Gly; M, L, I, V; Met, Leu, Ile, Val; E, D, N, Q; Glu, Asp, Asn, Gln; R, K, H; Arg, Lys, His; F, Y, W; Phe, Try, Trp; >E; pyroglutamyl.

25

EXAMPLE 2

Example 1 illustrates an assay for the anti-inflammatory property of novel peptides for this invention. We have further tested embodiments for

471
473
477

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Abogada
Jimena Escobar Uribe

ASUNTO	Radicación	04-65237
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	- 1484
	Folios	008

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 6 a 97 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios: 412 a 417 como se radicó inicialmente.
Folios: 463 a 466 modificadas.

Figuras: Folios: 98 a 412 como se radicó inicialmente.

Prioridad: US 60/349,117 de 16/02/02
US 60/376,337 de 29/04/02
US 60/388,895 de 14/06/02
US 60/411,988 de 19/09/02

Nota: Estudiar en conjunto con las solicitudes 04-62913 y 04-65238.

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Agonistas del receptor 2 del factor de liberación de corticotropina".

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en péptidos derivados del factor de liberación de corticotropina aislados no nativos, el ácido nucleico que lo codifica, el anticuerpo aislado que se une específicamente a este péptido y la composición farmacéutica que lo contiene.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos más eficientes, útiles en el tratamiento de ciertas distrofias musculares y que se unan específicamente al CRF₂R.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona péptidos derivados del factor de liberación de corticotropina aislados eficaces en el tratamiento de trastornos modulados por el receptor 2 del mismo factor.

IPC: A61K 38/35, A61K 38/02, C07K 14/575.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio carece de claridad por cuanto:

- La reivindicación 1 reclama un péptido no nativo de una secuencia determinada, caracterizada por diferentes alternativas de aminoácidos que se pueden tener en una posición determinada. Sin embargo, esta reivindicación también incluye variantes del mismo péptido sin delimitar las características del mismo, es decir no es claro a un péptido de que características se le esta considerando una variante.
- La secuencia definida en la reivindicación 1 inicia con una Z, como esta no corresponde a un aminoácido, se recomienda hacer la definición de Z en la misma reivindicación, puesto que aunque en la descripción se menciona una definición para Z, no es claro si para la secuencia dada se aplica la misma.
- Las reivindicaciones dependientes de la reivindicación principal, definen los posibles aminoácidos que pueden colocarse para una(s) posición(es) determinada(s). Sin embargo, estas reivindicaciones carecen de claridad puesto que cada una de las posiciones puede ser reemplazada solo por una de las opciones planteadas en la reivindicación y no por un conjunto de ellas. Esta observación aplica para las reivindicaciones 3 a 15.
- La reivindicación 16 describe el péptido de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado a partir de un grupo de secuencias. Sin embargo, al comparar estas secuencias es evidente que las mismas no se diferencian en las posiciones optativas que define el péptido de la RV1 sino en diferentes posiciones. Por ejemplo, se encontraron diferencias en las posiciones 11, 12, 17,31,32,35,36,38,39,40 y 41 de acuerdo con la comparación de las secuencias peptídicas mencionadas en la reivindicación 16.
- Al carecer los péptidos de la invención de una clara definición, de acuerdo con las objeciones antes mencionadas, no es posible tampoco definir el ácido nucleico que codifica para dicho polipéptido ni el anticuerpo específico para el mismo, que son mencionados en la reivindicaciones 17 y 18, respectivamente.
- Adicionalmente, el anticuerpo que se pretende reivindicar (RV 18) debe ser definido de acuerdo con su estructura específica y no por su función, de esta manera debe suministrarse la secuencia del mismo para dar una correcta definición.
- Por último, la composición farmacéutica de la reivindicación 19 no esta caracterizada de acuerdo con sus características técnicas, sino que se mencionan elementos generales y se usan términos imprecisos como **“una cantidad segura y eficaz de un péptido....”**

En consecuencia de lo anteriormente expuesto el capítulo reivindicatorio en general carece de concisión y claridad y no cumple con los requisitos establecidos en el art. 30 de la Decisión 486.

473
475

471

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de prioridad de la presente solicitud de patente es: 16 de Enero de 2002, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

N°	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 97/32898	"Anti-inflammatory CRF analogs, their compositions and uses"	12/09/1997
D2	US 4,605,642	"CRF Antagonist"	12/08/1986

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La solicitud en estudio trata de un péptido no nativo con actividad agonista del CRF₂R, que se asemeja al compuesto sauvagina. El péptido de la solicitud posee algunos aminoácidos diferentes del compuesto original aislado de rana, estando estos aminoácidos diferentes en las posiciones 12,13,18,32,33,36,37,39,40 y/o 41.

El estado del arte, en particular D1, enseña diferentes agonistas del CRF que son usados como agentes anti-inflamatorios, como son el CRF de humano, Urocortina de rata, CRF de pez y sauvagina de rana (ver tabla 1B), por lo que el compuesto peptídico sobre el cual se fundamenta la solicitud ya era conocido en el estado del arte.

La diferencia entre D1 y la solicitud, es que esta última presenta una secuencia modificada donde se han reemplazado diferentes posiciones aminoácidas respecto a la sauvagina aislada en la naturaleza. Sin embargo, estas mismas posiciones que fueron modificadas en la secuencia ya habían sido identificadas como posiciones variables y se había definido una secuencia con las mismas opciones en determinadas posiciones que conservan la actividad agonista a CRF, tal como se divulga en D2 (columna 2, línea 40 a 60).

Para un experto en la materia, la combinación de los dos documentos le suministraba información suficiente para deducir la estructura del péptido y para reconocer su actividad y beneficios farmacéuticos. Por tanto, la invención no puede considerarse con nivel inventivo respecto al estado del arte y no cumple con el requisito establecido en el artículo 18 de la D486.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 97/32898	1-19	Nivel Inventivo
D2	US 4,605,642	1-19	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de

no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

CONCEPTO TÉCNICO No. 080	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202052
------------------------------------	---