



No. 04-065238- -00006-0000

Fecha: 2007-12-12 16:08:32 Dep. 2020 NULC RELACION  
Tra. 11 PATENTE LIIII Lve. 379 PASL NACIONAL II  
Act. 444 RLS PUESTA RLQUL Fojos: 6484  
964Clarke, Modet & C<sup>o</sup>  
COLOMBIAESCOBAR - URIBE ASOCIADOS  
Intellectual Property

2688/P

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

Re: Expediente No. 04-065.238

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. 9926 notificado por fijación en lista el 17 de agosto de 2007 relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1297, 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 doce (6) reivindicaciones y en el cual se han realizado las siguientes modificaciones

1.1 Se restringió el alcance de la solicitud a la secuencia de aminoácidos:

**IVLSLDVPIGLLQILLEQEKX<sub>21</sub>RAAREQATTNARILARV**

en donde se puede observar que existe ahora una sola variable, la cual puede ser escogida de dos aminoácidos: A y Q (alanita y glutamina)

1.2 Se cancelaron las reivindicaciones que hacían referencia a usos, métodos y kits.

En cuanto a las anteriores modificaciones, me permito decir que el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra debidamente sustentado por la descripción y las reivindicaciones originalmente presentadas y no amplía de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 07-97,199 del 28 de noviembre de 2007, con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a sus reivindicaciones.

## 2. Claridad de la solicitud.

2.1 En cuanto a la doble numeración de la reivindicación 1, dicha objeción queda superada mediante el capítulo reivindicatorio presentado.

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 CRF<sub>2</sub>R. 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 página 81 en adelante de la descripción 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 como ahora el examinador se podrá dar cuenta a partir del nuevo capítulo reivindicatorio.

### 3. Unidad de Invención

En este sentido me permito decir que a la luz de las reivindicaciones presentadas con este memorial, se limitan las conformaciones resultantes del péptido desarrollado y ya no se percibe la invención como diferentes invenciones.

En este sentido, 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 ahora quedó más precisa mediante el requerimiento de que sean al menos un 97 por ciento idénticas con la secuencia específica. La información de cómo seleccionar los grupos de reemplazo para las variantes, se puede encontrar especificada dentro de la descripción, en especial desde la página 32 en adelante.

Las secuencias concretas para las cuales los datos están proporcionados son para aquellas que caen dentro de la definición de la secuencia enseñada en la reivindicación 1 como lo son las secuencias 3, 107, 121 y 325. En este sentido cabe señalar que varias de las otras secuencias ejemplificadas difieren únicamente por uno o dos 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 ahora 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 (nunca más de dos alternativas), en particular en la posición 21.

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

458  
468

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 97,199  
FECHA : NOVIEMBRE 28 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



RECIBO OFICIAL DE CAJA

LA CAJA DE COMPENSACIONES Y PENSIONES  
NACIONAL

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE                 | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | Nº. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO     |
|-----------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 72395998 | 28/11/2007 | 8,640,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-03 | CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA |                |
|       |             | 12 MARCAS Y LEMAS 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:

- C  
- 1  
- ARA  
IVLSLDVPIGILLQILLEQE<sup>21</sup>KX<sub>21</sub>RAAREQATTNARILARV

caracterizado porque:

X<sub>21</sub> se selecciona de A y Q,

ó variaciones de las mismas que tengan al menos un 97 % de identidad a la secuencia y dichas variaciones siendo agonistas CRF<sub>2</sub>R

2. El péptido de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la secuencia

Igual a RV1.

IVLSLDVPIGILLQILLEQE<sup>21</sup>KX<sub>21</sub>RAAREQATTNARILARV

en donde

X<sub>21</sub> se selecciona de A y Q,

3. El péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque X<sub>21</sub> es A

Repte RV1?

4. Un ácido nucleico aislado que codifica para un péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3. ✓

5. Un anticuerpo aislado específico para un péptido de acuerdo con la reivindicación 1 ó la reivindicación 2.

Stura?

6. Una composición farmacéutica que comprende:

a) una cantidad segura y eficaz de un péptido de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 y

? Claridad.

b) un portador farmacéuticamente aceptable.

470  
970

# Human stresscopin and stresscopin-related peptide are selective ligands for the type 2 corticotropin-releasing hormone receptor

SHEAU YU HSU &amp; AARON J.W. HULSEH

Division of Reproductive Biology, Department of Gynecology and Obstetrics

Stanford University School of Medicine, Stanford, California, USA

Correspondence should be addressed to S.Y.H.; email: teddyhsu@leland.stanford.edu

Adaptive stress responses mediated by the endocrine, autonomic, cardiovascular and immune systems are essential for the survival of the individual. Initial stress-induced responses provide a vital short-term metabolic lift, but prolonged or inappropriate exposure to stress can compromise homeostasis thereby leading to disease. This 'fight-or-flight' response is characterized by the activation of the corticotropin-releasing hormone (CRH)-adrenocorticotropin-glucocorticoid axis, mediated by the type 1 CRH receptor. In contrast, the type 2 CRH receptor mediates the stress-coping responses during the recovery phase of stress. We identified human stresscopin (SCP) and stresscopin-related peptide (SRP) as specific ligands for the type 2 CRH receptor. The genes encoding these peptides were expressed in diverse peripheral tissues as well as in the central nervous system. Treatment with SCP or SRP suppressed food intake, delayed gastric emptying and decreased heat-induced edema. Thus SCP and SRP might represent endogenous ligands for maintaining homeostasis after stress, and could allow the design of drugs to ameliorate stress-related diseases.

Selye's observation that stressors activate the adrenocorticotropin (ACTH)-adrenal axis was followed by the discovery of corticotropin-releasing hormone (CRH), which is capable of stimulating ACTH release<sup>1,2</sup>. In mammals, CRH and its known mammalian paralog, urocortin, are important integrators of the endocrine, neurocrine, immune and behavioral responses to stress. The biological actions of CRH and urocortin are mediated via binding to two G protein-coupled receptors (GPCRs), the CRH receptor types 1 and 2 (CRHR1 and CRHR2), which have distinct expression profiles and physiological functions<sup>3,4</sup>. Although the ACTH responses are mediated by CRHR1 induced by CRH, urocortin is more potent than CRH in activating CRHR2 (ref. 6). Studies using mutant mice indicate that CRHR1 mediates ACTH responses to stress<sup>5,7,8</sup>, whereas CRHR2 mediates stress-coping responses including anxiolysis, anorexia, hypotension, cardioprotection and deactivation<sup>9-12</sup>. Although CRH and urocortin activate both receptors, the lack of a pervasive urocortin projection to CRHR2-expressing cells<sup>13</sup> and the absence of CRH/urocortin projections to brain anxiety centers<sup>3</sup> point to the existence of additional CRH-related peptides. Here we identify human stresscopin (SCP) and stresscopin-related peptide (SRP) as new CRH/urocortin family members. Both stresscopin peptides activated CRHR2 but not CRHR1, and their transcripts were expressed in central and diverse peripheral tissues. Treatment with SCP or SRP induced anorexic and anti-edema responses without stimulating ACTH release.

## Identification of SCP and SRP as CRH family peptides

Acting on the hypothesis that there are additional natural ligands for CRHR1 and CRHR2 (refs. 5,13), we searched GenBank genomic databases for sequence motifs with the unique primary

and secondary structures shared by all CRH/urocortin family peptides (CRH, urocortin, teleost urotensin I and amphibian sauvagine). We further screened positive sequences for the presence of proteolytic cleavage sites flanking the putative mature region of precursor proteins. Based on these criteria, we have identified two human paralogs of CRH/urocortin, SCP and SRP, and the stresscopin orthologs from the Japanese pufferfish (*Takifugu rubripes*) and a freshwater pufferfish (*Tetraodon nigroviridis*).

We initially identified human SCP as a partial cDNA (AW293249) and verified the identity of this gene by rapid amplification of 3' cDNA ends using a human Marathon-ready colon cDNA library. We deduced the identity of human SRP mRNA by comparing multiple human genomic DNA sequences (AC024170 and AC005903) and a partial expressed sequence tag (EST), BE390203. We verified the open reading frame (ORF) of SRP by PCR using nested gene-specific primers and Marathon-ready cDNA templates from human testis and prostate. We deduced SCP from *Tetraodon nigroviridis* based on two genomic survey sequences, AL175143 and AL291295.

Human SCP encodes a prepro-protein of 161 amino acids and a putative mature protein of 40 amino acids whereas the 112-amino-acid ORF of SRP contains a predicted 43-amino-acid mature peptide (Fig. 1a). Although the overall amino acid sequences of SCP and SRP from human and fish showed no similarity to known proteins, a stretch of 30 residues at their respective carboxy termini had an extended  $\alpha$ -helical structure shared by all CRH family peptides<sup>31</sup> (Fig. 1b). The ORFs of human SCP and SRP contain a signal peptide for secretion and the predicted mature regions are flanked by potential proteolytic cleavage sites and an  $\alpha$ -amidation donor residue.



472  
1172

472

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

Abogada  
**Jimena Escobar Uribe**

|        |            |          |
|--------|------------|----------|
| ASUNTO | Radicación | 04-65238 |
|        | Trámite    | 002      |
|        | Evento     | 001      |
|        | Actuación  | 430      |
|        | Oficio     | 1172     |
|        | Folios     | 005      |

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: 413 a 426 como se radicó inicialmente.  
Folio: 469 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 04-65237.

**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 y con una secuencia modificada respecto a la molécula urocortina II, también se divulga la secuencia de ácido nucleico de tal 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.

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 14/00.

3. De la solicitud de Patente (según el caso)

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

La descripción presenta inconsistencias con las reivindicaciones no se encuentran desarrollos, descripciones, pruebas realizadas, moléculas o elementos ensayados, ni explicación detallada de los anticuerpos y las composiciones que se pretende proteger (cláusulas 5 y 6).

De esta manera, la descripción presentada no cumple con los requisitos establecidos en el art. 28 de la Decisión 486.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio carece de concisión y claridad por cuanto:

- Las reivindicaciones 2 y 3, no aportan información técnica adicional para definir la invención, puesto que estas características ya estaban incluidas en la reivindicación 1.
- Adicionalmente, el anticuerpo que se pretende reivindicar (RV 5) 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 6 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.

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.

| Nº | Documento                                                            | Título                                                                                                                            | Fecha de publicación |
|----|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1 | Hsu S. <i>et al.</i> , Nature Medicine, Mayo 2001, vol 7 N°5:605-611 | “Human stresscopin and stresscopin-related peptide are selective ligands for the type 2 corticotropin-releasing hormone receptor” | Mayo 2001            |

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 CRF<sub>2</sub>R (reivindicaciones 1 a 4), que se asemeja al compuesto urocortina-II, también llamado péptido relacionado a estrescopina (*stresscopin related peptide*). El péptido de la solicitud, que tiene una longitud de 38 aminoácidos, posee algunos aminoácidos diferentes del compuesto original aislado de humano, estando estos aminoácidos diferentes en las posiciones 19 y 20.

474  
474

474

El estado del arte más cercano es D1, que enseña las moléculas estrescopina y el péptido relacionado a la estrescopina, aislados de humano. Estas moléculas son definidas por su secuencia de aminoácidos y ácidos nucleicos (ver figura 1b), y se les atribuye actividad agonista sobre el CRF<sub>2</sub>R específicamente.

La diferencia entre D1 y la solicitud en estudio es que esta última presenta un péptido cuya secuencia de aminoácidos difiere en dos posiciones (19 A=>E y 20 R=>K) respecto a la secuencia divulgada en D1. Sin embargo, la sustitución de R por K, corresponde a una sustitución conservativa y por tanto se considera obvia.

De lo anterior se deduce que solo hay un aminoácido de diferencia entre los dos péptidos, lo cual corresponde a un 97.4% de identidad de secuencia. Por tanto, la secuencia divulgada en D1 estaría incluida en la definición de variantes del péptido que se reclama en la reivindicación 1 de la solicitud, donde se establece que las variaciones del péptido tienen al menos un 97% de identidad de la secuencia.

Los péptidos de la solicitud no pueden considerarse inventivos respecto al estado del arte porque se tratan de péptidos con la misma actividad y que tienen alta identidad de secuencia con los péptidos ya reportados en D1, que son además moléculas aisladas de la naturaleza. Por tanto, la solicitud no representa un avance sustancial 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 | Hsu S. <i>et al.</i> , Nature Medicine, Mayo 2001, vol 7 N°5:605-611 | 1-6                        | 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

|                                    |                                               |
|------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>CONCEPTO TÉCNICO No.</b><br>196 | <b>EXAMINADOR TÉCNICO</b><br>Código No.202052 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------|

7/5/21