

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 7
BOGOTÁ 8, COLC

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-051818- -00006-0000

Fecha: 2012-06-08 16:24:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 18

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 08.051.818
Asunto : Solicitud de Patente para:
DERIVADOS DE METASTINA
Solicitante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
Fecha de Solicitud : 21 de Mayo de 2008

1. Yo, Luz Clemencia de PAEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 04119 notificado por fijación en lista del 14 de Marzo de 2012.

2. Mediante el Oficio No. 04119 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

3. De la solicitud de patente

El Examinador considera que el actual título no refleja verdaderamente el objeto de la presente solicitud. Igualmente, indica que la página 2, que sigue al folio 207 no fue presentada junto con la descripción.

Por otro lado, afirma que la presente solicitud no es concisa, en la medida que contiene un excesivo número de alternativas posibles, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger.

4. Unidad de Invención

El examinador considera que el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de unidad de invención, debido a que la presente solicitud define derivados de metastina que comprenden la secuencia C-Terminal Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂, y que no comprenden secuencia C-Terminal Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂.

5. Novedad

Para la evaluación de este requisito, el Examinador ha citado la anterioridad D1, correspondiente a la solicitud CO-06-128571, y considera que este enseñaba con anterioridad la materia definida en las reivindicaciones 1 a 8 de la presente solicitud (primer grupo inventivo).

6. Nivel Inventivo

Adicionalmente, el Examinador considera que los derivados de metastina de acuerdo a las reivindicaciones 9 a 22 resultan obvios a partir de los derivados de metastina útiles para el tratamiento del cáncer y que comprenden la secuencia C-terminal ~Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂ enseñados en D2 y los conocimientos relacionados con la actividad de dichos compuestos de acuerdo al documento D3, razón por la cual no se puede reconocer un nivel inventivo a la materia reclamada en dichas reivindicaciones.

7. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se pone de presente al Despacho las siguientes aclaraciones y argumentos:

7.1. Modificación a una Solicitud en Trámite

De conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitada, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que comprende 12 reivindicaciones, y que limita el alcance de la invención. De esta manera, las objeciones formuladas relacionadas con la claridad y concisión de la solicitud quedan superadas respectivamente con las modificaciones realizadas de la siguiente manera:

Inicialmente, se desea poner de presente que se ha modificado el pliego reivindicatorio, con base en las anteriores reivindicaciones 9 a 19 y 21. Así las cosas, el nuevo pliego reivindicatorio define específicamente los compuestos derivados de metastina, determinados por las secuencias de aminoácidos:

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Tyr(PO₃H₂)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Glicoloil-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Hyp(Bzl)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂.

y los medicamentos que los comprenden, o que comprenden las sales de los mismos.

Igualmente, y con el fin de introducir la materia reclamada de la manera más clara posible, se modifica el título de la solicitud a:

“DERIVADOS DE METASTINA”

Eliminando así las referencias antes hechas a los usos de los compuestos en medicina.

Por otro lado, deseamos manifestar que las anteriores reivindicación 1 a 8 y 23 a 34 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio. Sin embargo, el solicitante no renuncia a la protección que pueda obtener sobre la misma, y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

De esta manera, se considera que el pliego reivindicatorio define de manera clara y concisa la materia reclamada de acuerdo a las disposiciones del artículo 30. Así mismo, se puede concluir que la materia presentada en la solicitud tiene sustento suficiente en el capítulo descriptivo.

7.2. Unidad de Invención

El Examinador considera que el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de unidad de invención, ya que este se refiere a dos grupos inventivos, identificados como:

Derivados de metastina que comprenden la secuencia C-terminal Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂; y

Derivados de metastina que no comprenden la secuencia C-terminal Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂.

En este sentido, se desea aclarar que el nuevo pliego reivindicatorio reclamada específicamente los **compuestos derivados de metastina de caracterizados por la secuencia de aminoácidos específica *Asn-Thr-Phe(-/3F/4F/4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂* en el C-terminal**, por lo que se considera que la objeción por unidad de invención queda superada.

7.3. Novedad

El Examinador cita la anterioridad D1 y manifiesta que dicho documento afecta la novedad de la presente invención, dado que los compuestos reclamados en la presente solicitud son iguales a los compuestos descritos en la anterioridad citada. A este respecto solicitamos la reconsideración de la objeción, con base en los siguientes argumentos:

El documento D1 (WO 2006/001499) enseña derivados estables de metastina con una excelente actividad biológica relacionada con la supresión de metástasis y un crecimiento inferior del cáncer. Sin embargo, al comparar los compuestos enseñados en el documento citado con aquellos definidos en la nueva reivindicación 1, es posible concluir que ninguno de los compuestos reivindicados definidos por las secuencias de 9 residuos aminoácidos según la presente solicitud había sido previamente divulgado en la anterioridad citada.

De esta manera, consideramos que el documento D1 ya no se considera como una anterioridad válida capaz de afectar la novedad de la presente solicitud por no revelar todas y cada una de las características técnicas del compuesto reivindicado.

7.4. Argumentos a favor del Nivel Inventivo de la Solicitud

En concordancia con el Artículo 18 de la Decisión 486, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que le indiquen cómo llegar a la invención reivindicada.

Ahora bien, el Examinador considera que los documentos D2 y D3 corresponden a los documentos del estado del arte más cercano a la invención según las reivindicaciones 9 a 22, puesto que dichos

CAVELIER

ABOGADOS

documentos describen derivados de metastina útiles para el tratamiento de cáncer. Con base a lo anterior, se concluye que proveer los derivados de metastina como aquellos reivindicado en la presente solicitud, resulta evidente para el técnico medio en la materia, partiendo de las los compuestos que comprenden la secuencia C-terminal terminal ~Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂ enseñado en D2, y el hecho que la actividad de estos compuestos radica en dicha estructura enseñado en D3.

En este sentido, mi representada se encuentra en desacuerdo con el análisis llevado a cabo, por las siguientes razones:

La presente solicitud hace referencia a derivados de metastina compuestos de 9 residuos aminoácidos, como aquellos introducidos en la nueva reivindicación 1:

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Tyr(PO₃H₂)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Glicolil-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Hyp(Bzl)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂.

Frente a lo anterior, si bien es cierto que los documentos D2 o D3 enseñan ciertos compuestos derivados de metastina, ninguna de las anterioridades citadas por su Despacho sugiere cómo obtener los compuestos que contienen exactamente 9 residuos aminoácidos, o que estos presentaran resultados sorprendentes relacionados con una mejora en la estabilidad sanguínea, solubilidad, reducción en la tendencia a la gelificación, y adicional a la excelente actividad supresora sobre las metástasis de cáncer o sobre el crecimiento como tal del cáncer específico, también resultan útiles para la supresión en la secreción de la hormona gonadotrófica, y supresión en la secreción de hormonas sexuales (favor referirse a la línea 11, página 2 a la línea 3, página 3).

Dichos efectos superiores pueden ser observados en los ejemplos presentados junto con la presente solicitud. No obstante, y con el fin de demostrar la superioridad de los compuestos derivados de metastina reivindicados frente a aquellos compuestos conocidos con anterioridad, se presenta a continuación datos experimentales comparativos según las pruebas llevadas a cabo por el Solicitante, en donde se comparan los resultados obtenidos para los compuestos reivindicados en la presente solicitud, y aquellos enseñados en D2, el cual, como es afirmado por su Despacho en el

Oficio en cuestión, se considera el estado de la técnica más cercano a la invención de acuerdo a la anterior reivindicación 9 (nueva reivindicación 1).

En la prueba llevada a cabo, se evaluó el efecto de los péptidos derivados de metastina según D2 sobre el nivel de testosterona en el torrente sanguíneo, específicamente para los compuestos No. 242 (KiSS1-242), No. 277 (KiSS1-277), No. 322 (KiSS1-322), No. 385 (KiSS1-385) y No. 386 (KiSS1-386) enseñados en dicha anterioridad. En este caso, y para hacer la comparación lo más precisa posible, la evaluación de los compuestos se realizó de acuerdo al protocolo de prueba usado para el ejemplo 2 de la presente solicitud. Los resultados obtenidos se muestran a continuación:

Nivel de testosterona en cada rata (ng/ml)

No. Animal	Artículo	Concentración	No. Grupo	Testosterona (ng/mL)
3	Vehículo	0	1	1,96438
4	Vehículo	0	1	2,86156
6	Vehículo	0	1	0,75606
9	Vehículo	0	1	3,69573
26	Vehículo	0	1	0,65573
18	KiSS1-242	0,03 mmol /L	2	0,75580
20	KiSS1-242	0,03 mmol /L	2	2,07415
23	KiSS1-242	0,03 mmol /L	2	0,82910
25	KiSS1-242	0,03 mmol /L	2	0,41430
28	KiSS1-242	0,03 mmol /L	2	0,88791
1	KiSS1-277	0,03 mmol /L	3	0,80622
7	KiSS1-277	0,03 mmol /L	3	1,07285
15	KiSS1-277	0,03 mmol /L	3	1,67903
16	KiSS1-277	0,03 mmol /L	3	1,46277
19	KiSS1-277	0,03 mmol /L	3	1,40622
5	KiSS1-322	0,03 mmol /L	4	1,59311
10	KiSS1-322	0,03 mmol /L	4	1,98159
14	KiSS1-322	0,03 mmol /L	4	2,53163
21	KiSS1-322	0,03 mmol /L	4	1,63254
32	KiSS1-322	0,03 mmol /L	4	2,29799
13	KiSS1-385	0,03 mmol /L	5	0,56921
17	KiSS1-385	0,03 mmol /L	5	0,82912
24	KiSS1-385	0,03 mmol /L	5	1,51969
29	KiSS1-385	0,03 mmol /L	5	1,77278
30	KiSS1-385	0,03 mmol /L	5	0,83802

No. Animal	Artículo	Concentración	No. Grupo	Testosterona (ng/mL)
2	KISS1-386	0,03 mmol /L	6	2,21670
8	KISS1-386	0,03 mmol /L	6	1,44650
11	KISS1-386	0,03 mmol /L	6	2,29757
22	KISS1-386	0,03 mmol /L	6	1,49513
27	KISS1-386	0,03 mmol /L	6	1,31507

* Aunque el límite de medición para el radioinmunoensayo es de 0,04 ng/ml, ninguna de las ratas de la prueba presentó un valor inferior a 0,04 ng/ml

A partir de los datos obtenidos, resulta evidente que ninguno de los péptidos de acuerdo al documento citado mostraron un nivel de testosterona inferior al límite de medición (0,04 ng/ml en el plasma.

De esta manera, queda demostrado que los compuestos reclamados en la presente solicitud, resultan superiores a aquellos conocidos con anterioridad en el estados del arte, ya que estos presentan mejoras en la estabilidad sanguínea, en la solubilidad, demuestran una reducción significativa en la tendencia a la gelificación, y además también resultan útiles para la supresión en la secreción de la hormona gonadotrófica y la supresión en la secreción de hormonas sexuales, además de su efecto supresor sobre metástasis y sobre el crecimiento del cáncer específico.

En vista de lo anterior, se considera que D2 y D3 tomados por separados o en combinación resultan insuficientes para que la persona medianamente versada en la materia pueda deducir de manera obvia los compuestos específicos derivados de la metastina de acuerdo a la presente invención, ya que dichas anterioridades no dan indicios suficientes sobre la forma cómo se solucionó el problema técnico. Dado lo anterior, consideramos que las anterioridades citadas por el Examinador no pueden ser consideradas como anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo

8. Conclusiones

De esta manera, se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, de tal manera que solicitamos proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. Respetuosamente, recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial **No. 04119**, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

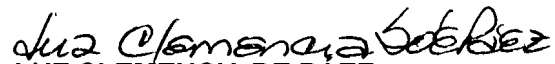
CAVELIER

ABOGADOS

9. Anexos

- Formulario para modificaciones.
- Página 2 de la memoria descriptiva
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por doce (12) reivindicaciones.
- Anexo II: Ejemplo de Referencia de la Prueba Experimental llevada a cabo por el Solicitante
- Comprobante de pago por valor de \$ 60.000 por dos (2) reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-14656-841-035-2

 LLG\LLG\ID-219114\WPC14656

No. M-2012-219114\LLG

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro

☐

Pequeña

☐

Mediana

☐

Otra

☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045.	Osaka
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

De Páez Luz Clemencia

C.C. 35.456.344

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 08.051.818

Aparece

Debe ser

Modificación:**Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 12 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.**

Presento pagina 2 del capitulo descriptivo, la cual solicito que sea tomada en cuenta al realizar del examen de patentabilidad.

**Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al solicitante.****5. Anexos**

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación



Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$60.000

6. Firma	
Nombre y apellidos LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	Firma <i>Luz Clemencia Sol6rez</i>
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

Ydo SCT\NCA\WPC14656\ID-219312

lípidos o parto anormal (WO 00/24890, WO 01/75104 y WO 02/85399).

La presente invención tiene como objeto proveer derivados estables de metastina que tienen excelentes actividades biológicas (una actividad supresora de la metástasis del cáncer, una actividad supresora del crecimiento del cáncer, una actividad estimulante de la secreción de la hormona gonadotrófica, una actividad estimulante de la secreción de hormonas sexuales, etc.).

Los inventores de la presente han realizado estudios extensivos para resolver las dificultades anteriores y han descubierto como resultado que mediante la sustitución de los aminoácidos constituyentes de metastina con aminoácidos específicos en el derivado de metastina de la presente invención, se mejoran la estabilidad sanguínea, la solubilidad, etc., se reduce la tendencia a la gelificación, se mejoran los farmacocinéticos, y se exhibe una excelente actividad supresora de la metástasis del cáncer o una actividad supresora del crecimiento del cáncer. Los inventores de la presente también han descubierto que inesperadamente estos derivados de metastina tienen la capacidad de suprimir la secreción de la hormona gonadotrófica, de suprimir la secreción de hormonas sexuales, etc., que son totalmente diferentes de aquellas conocidas

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de metastina seleccionado de:

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Tyr(PO₃H₂)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Glicoloil-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Hyp(Bzl)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂,
 Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂.

2. Un derivado de metastina, que es

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂, o una sal del mismo.

3. Un derivado de metastina, que es

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂, o una sal del mismo.

4. Un derivado de metastina, que es

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂, o una sal del mismo.

5. Un derivado de metastina, que es

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂, o una sal del mismo.

6. Un derivado de metastina, que es

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂, o una sal del mismo.

7. Un derivado de metastina, que es

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂, o una sal del mismo.

8. Un derivado de metastina, que es

Ac-D-Tyr-Tyr(PO₃H₂)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂, o una sal del mismo.

9. Un derivado de metastina, que es

Glicoloil-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂, o una sal del mismo.

10. Un derivado de metastina, que es
Ac-D-Tyr-Hyp(Bzl)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂, o una sal del mismo.
11. Un derivado de metastina, que es
Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂, o una sal del mismo.
12. Un medicamento que comprende un derivado de metastina de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de los mismos

Reference Example

An Evaluation of the Effects of Metastin Peptide Derivative on Testosterone Phenomena in the Blood Using Mature Rats

1. Experimental Method

The effect of metastin peptide derivatives disclosed in citation D2(EP-A-1 577 323), compound numbers 242 (KiSS1-242), 277 (KiSS1-277), 322 (KiSS1-322), 385 (KiSS1-385), and 386 (KiSS1-386) on the testosterone in the bloodstream of rats was evaluated in accordance with Test Example 2. Specifically, these chemical compounds were dissolved in a 50% DMSO aqueous solution (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) at a concentration of 0.03 mM, sealed in ALZET osmotic pressure pumps (Model 2001, capacity 0.2 ml, discharge rate 0.001ml/hr, DURECT Corporation), and then subcutaneously transplanted into the backs of nine-week-old male Cr1:CD (SD) rats (former line name CD(SD)IGS, Charles River Laboratories Japan Inc.) that had been anesthetized with ether. ALZET pumps containing 50% DMSO aqueous solution were subcutaneously transplanted into the negative control group. There were five rats in each group. After being cared for under normal conditions for six days, the rats were beheaded and their blood was collected. 0.03 ml of aprotinin (Trasylol, Bayer AG) solution containing 0.1 g/ml EDTA, 2 Na was added to each 1 ml of blood, which was then centrifuged. Plasma was collected from the centrifuged blood, and then the plasma testosterone concentration was measured by radioimmunoassay (Diagnostic Products Corp., Total Testosterone Kit).

2. Results of Experiments

The blood testosterone level was measured in each rat. The results were as shown in following Table.

Table: Testosterone level in each rat (ng/ml)

Animal No.	Article	Conc.	Group No.	Testosterone (ng/mL)
3	Vehicle	0	1	1.96438
4	Vehicle	0	1	2.86156
6	Vehicle	0	1	0.75606
9	Vehicle	0	1	3.69573
26	Vehicle	0	1	0.65573
18	KISS1-242	0.03 mmol/L	2	0.75580
20	KISS1-242	0.03 mmol/L	2	2.07415
23	KISS1-242	0.03 mmol/L	2	0.82910
25	KISS1-242	0.03 mmol/L	2	0.41430
28	KISS1-242	0.03 mmol/L	2	0.88791
1	KISS1-277	0.03 mmol/L	3	0.80622
7	KISS1-277	0.03 mmol/L	3	1.07285
15	KISS1-277	0.03 mmol/L	3	1.67903
16	KISS1-277	0.03 mmol/L	3	1.46277
19	KISS1-277	0.03 mmol/L	3	1.40622
5	KISS1-322	0.03 mmol/L	4	1.59311
10	KISS1-322	0.03 mmol/L	4	1.98159
14	KISS1-322	0.03 mmol/L	4	2.53163
21	KISS1-322	0.03 mmol/L	4	1.63254
32	KISS1-322	0.03 mmol/L	4	2.29799
13	KISS1-385	0.03 mmol/L	5	0.56921
17	KISS1-385	0.03 mmol/L	5	0.82912
24	KISS1-385	0.03 mmol/L	5	1.51969
29	KISS1-385	0.03 mmol/L	5	1.77278
30	KISS1-385	0.03 mmol/L	5	0.83802
2	KISS1-386	0.03 mmol/L	6	2.21670
8	KISS1-386	0.03 mmol/L	6	1.44650
11	KISS1-386	0.03 mmol/L	6	2.29757
22	KISS1-386	0.03 mmol/L	6	1.49513
27	KISS1-386	0.03 mmol/L	6	1.31507

Although the measurement limit of radioimmunoassay is 0.04 ng/ml, no rats below 0.04 ng/ml were found in this test.

End of text

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0052501

Bogotá D.C., Mayo 25 de 2012 - 17:12:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446258514	25/05/2012	48.770.600.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	30.000.00
				\$30.000.00

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-051818- 00006-0000

Fecha: 2012-06-08 16:24:10 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve 378 FASE NACIONAL I
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 18

C010: 14658 - 841 - 035 - Z

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 25 de 2012 - 17:12:35

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0052502

Bogotá D.C., Mayo 25 de 2012 - 17:12:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446258514	25/05/2012	48.770.600.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	30.000.00
				\$30.000.00

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-051818- -00006-0000
Fecha: 2012-06-08 16:24.10 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 18

Colo - 14618 - 841 - 035-2

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 25 de 2012 - 17:12:35