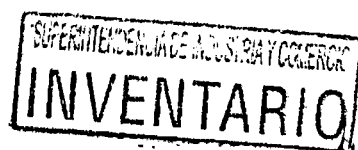




Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

10-23449

54. TÍTULO

PEPTIDO ANTIMICROBIANO, COMPOSICIONES, Y METODOS

DE USO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

REVANCE THERAPEUTICS, INC.

DOMICILIO

NEWARK, CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

(FORMA P-10)

FN 26-02-2010


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-023449-00000-0000

 Fecha: 2010-02-26 16:09:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTE/II Lve: 378 FASENACIONAL
 Act 411 PRESENTACION Folios: 73

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**
SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

 Nombre: **REVANCE THERAPEUTICS, INC.**
 Sociedad constituida y existente bajo las
 leyes del Estado de Delaware, Estados
 Unidos de América.

 Dirección: 7555, Gateway Blvd.
 Newark,
 California 94560,
 Estados Unidos de América

 Domicilio: Newark,
 California,
 Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

 Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
 Dirección: **Camara 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. Hongran Fan STONE
 1799 Croner Ave.
 Menlo Park,
 California 94025,
 Estados Unidos de América

2. Jacob M. WAUGH
 34243 Tartarian Way,
 Union City,
 California 94587,
 Estados Unidos de América

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. **PCT/US2008/071350**

 Fecha: **28 de julio de 2008**

 Publicación Internacional No. **WO 2009/015385**

 Fecha: **29 de enero de 2009**

6

Título (54)
PÉPTIDO ANTIMICROBIANO, COMPOSICIONES, Y MÉTODOS DE USO

(folio 78)

7

Clasificación Internacional (51) **A61K 038/000**
A61K 38/04

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

 SI ☒ NO ☐
US
26/07/2007
60/952,059

9

 Comprobante de pago No.: **10-4,296**

 Fecha: **18 de enero de 2008**

 Comprobante de pago No.: **10-7.900**

 Fecha: **01 de febrero de 2010**

 Comprobante de pago No.: **10-9,665**

 Fecha: **08 de febrero de 2010**

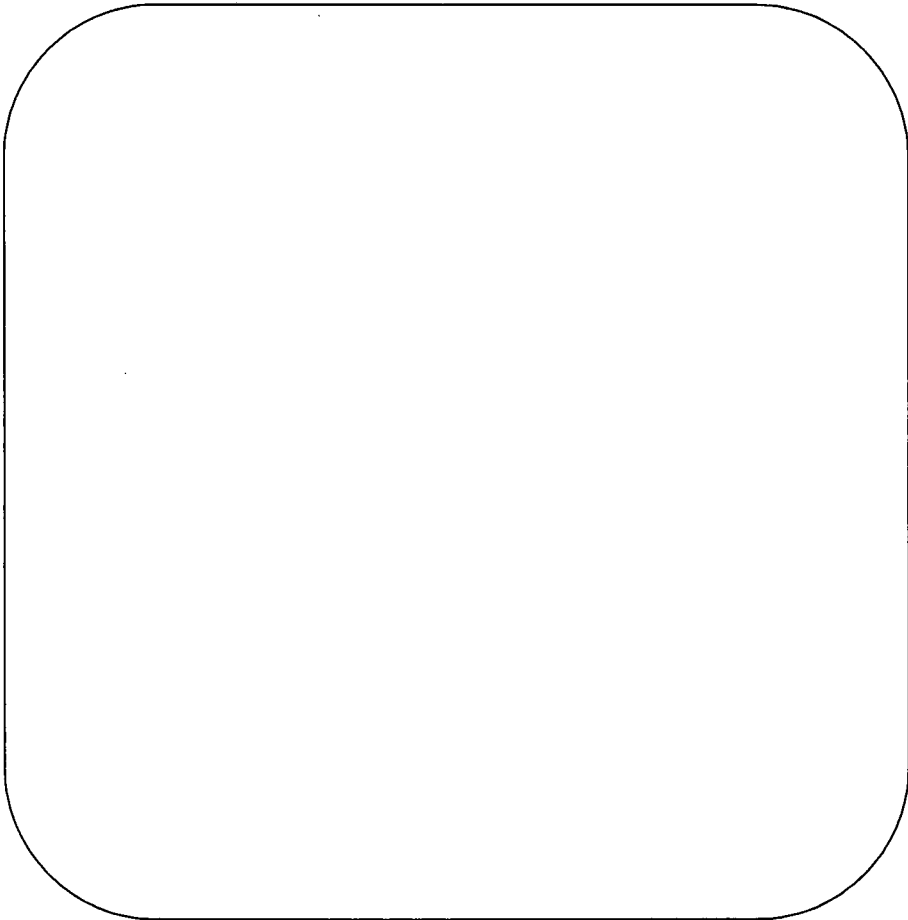
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 30 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$780.000.00.
- ☐ 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 :

Luiz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/015385 A1

Descripción:

Páginas 18 en el idioma original

Páginas 21 en español

Reivindicaciones: Número (s) 40

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Listado de Secuencias.

4. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de dirección del solicitante
REVANCE THERAPEUTICS, INC.

5. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de dirección del inventor
HONGRAN FAN STONE.

6. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción donde se adiciona al inventor **JACOB M.**
WAUGH.

7. ☒ Extracto de publicación.

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

5

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 January 2009 (29.01.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/015385 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 38/00 (2006.01) A61K 38/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/071350

(22) International Filing Date: 28 July 2008 (28.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/952,059 26 July 2007 (26.07.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): RE-
VANCE THERAPEUTICS, INC. [US/US]; 2400
Bayshore Parkway, Suite 100, Mountain View, CA 94043
(US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): STONE, Hongran
Fan [US/US]; c/o REVANCE THERAPEUTICS, INC.,
2400 Bayshore Parkway, Suite 100, Mountain View, CA
94043 (US).

(74) Agents: HAYMAN, Mark et al.; COOLEY GODWARD
KRONISH LLP, 777 6th Street, N.W., Suite 1100, Wash-
ington, DC 20001 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CP, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GE, GD, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LP, 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, SI, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TL, 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): AFIPO (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, GE, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, ME, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments
- with sequence listing part of description published sepa-
rately in electronic form and available upon request from
the International Bureau

(54) Title: ANTIMICROBIAL PEPTIDE, COMPOSITIONS, AND METHODS OF USE

(57) Abstract: The present invention provides antimicrobial peptides that exhibit a broad range of antimicrobial activity to gram positive and gram negative bacteria, as well as fungi, mold, and virus. The antimicrobial peptide of the invention is a cationic peptide, and may contain an HIV-TAT or reverse HIV-TAT sequence, or derivative thereof. The present invention further provides antimicrobial compositions containing the cationic peptide. Such compositions are especially useful for topical application to the skin, hair, nail, vagina, urethra, ear, oral cavity, nasal passage, respiratory system, ophthalmic region, and various mucosal regions. The compositions of the present invention improve the condition and/or appearance of the treated region, and are suited for long-term and/or routine use to, for example, prevent or prevent the recurrence of microbial infection. The present invention further provides kits for use in improving the condition or appearance of skin, nail, or treated area. These kits may facilitate ease of use, long-term storage, and/or efficacy of the compositions.



WO 2009/015385 A1

ANTIMICROBIAL PEPTIDE, COMPOSITIONS, AND METHODS OF USE

5 This Application claims priority to US Provisional Application No. 60/952,059 filed July 26, 2007, which is hereby incorporated by reference in its entirety.

FIELD OF THE INVENTION

10 The invention relates to antimicrobial peptides for use in pharmaceutical and cosmetic applications, to treat or prevent microbial infections, and/or prevent the recurrence of a microbial infection after treatment.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 Small, cationic antimicrobial peptides (AMPs) are naturally occurring antibiotics of the innate immune system. AMPs are widely distributed in animals and plants and are among the most ancient host defense factors. Their spectrum of activity may include Gram-positive and Gram-negative bacteria as well as fungi and certain viruses. As resistance of pathogenic microbes to conventional antibiotics increases, these endogenous antibiotics are an important source for designing new therapies against a variety of infectious diseases, including therapies for chronic microbial infections as well as for routine and/or prophylactic use.

20 However, for many applications, such peptides must be, in addition to effective, sufficiently safe and stable so as to allow long term and/or routine use without negatively impacting the affected area.

SUMMARY OF THE INVENTION

25 The present invention provides antimicrobial peptides that exhibit a broad range of antimicrobial activity against gram positive and gram negative bacteria, as well as fungi,

7

mold, and certain viruses. The peptides of the invention are cationic, containing positively charged amino acids such as lysine, arginine, and histidine, along with other non-charged amino acids such as glycine or glutamine. The peptides of the invention are safe, effective, and sufficiently stable to allow long-term or routine use.

5 The present invention further provides antimicrobial compositions containing the antimicrobial peptide. The compositions are stable, and thus may be formulated in a variety of forms including for routine use. Such compositions are especially useful for topical application to the skin, hair, nail, vagina, urethra, ear, oral cavity, nasal passage, respiratory system, ophthalmic region, various mucosal regions, and other affected areas, to treat, prevent, 10 or prevent the reoccurrence of, a microbial infection. The compositions of the present invention, by reducing, inhibiting, or preventing microbial infection, improve the condition and/or appearance of the treated region, even with long term or routine use.

15 The present invention further provides kits for use in improving the condition or appearance of skin, nail, or other treated area. These kits may contain components that facilitate dispensing and applying the compositions of the invention, and may be designed for convenient application and long-term storage of the compositions.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

20 Peptide fragments of HIV-TAT were used in conjunction with botulinum toxin to produce more stable, more effective, and safer botulinum toxin compositions for therapeutic, aesthetic, and/or cosmetic purposes. These botulinum toxin containing compositions are disclosed in a U.S. Provisional Application filed December 29, 2006, entitled "Compositions and Methods of Topical Application And Transdermal Delivery of Botulinum Toxins Stabilized With Polypeptide Fragments Derived From HIV-TAT," which is hereby

incorporated by reference in its entirety. The present inventors discovered that peptide fragments of HIV-TAT, and related peptides, have antimicrobial activity, and are useful as active ingredients in pharmaceutical and cosmetic compositions. Such peptides are safe and effective for long term or routine use (e.g., in the absence of botulinum toxin).

5 Thus, one aspect of the present invention is a cationic peptide that comprises an HIV-TAT sequence or reverse HIV-TAT sequence at the N- or C-terminus, or both the N-terminus and the C-terminus. For example, the antimicrobial peptide may have an HIV-TAT sequence, such as Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO:1), or reverse HIV
10 TAT sequence, such as Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Lys-Lys-Arg (SEQ ID NO:2), at the N- or C-terminus or both the N-terminus and the C-terminus.

 In one embodiment, the cationic peptide comprises an N-terminal portion that is an HIV-TAT or reverse HIV-TAT sequence, a C-terminal portion that is an HIV-TAT or reverse HIV-TAT sequence, and one or more cationic residues (e.g., Lys or Arg) between the N-terminal portion and the C-terminal portion. For example, the peptide may have from 5 to 20
15 cationic residues such as Lys between the N-terminal portion and the C-terminal portion, such as about 12, about 15, or about 17 cationic residues.

 In an exemplary embodiment, the invention is a cationic peptide having the following sequence: Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Gly-(Lys)_n-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO:3), or Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Lys-Lys-Arg-Gly-(Lys)_n-
20 Gly-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Lys-Lys-Arg (SEQ ID NO:4), where n is from about 5 to about 20, such as from about 10 to about 20.

 In one embodiment of the invention, the N-terminal portion of the peptide is an HIV-TAT sequence and the C-terminal portion of the peptide is an HIV-TAT sequence. In

another embodiment, the N-terminal portion is a reverse HIV-TAT sequence and the C-terminal portion is a reverse HIV-TAT sequence. For example, the antimicrobial peptide may have the following amino acid sequence: Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Gly-(Lys)₁₅-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO:5).

5 In certain embodiments, the peptide contains a naturally occurring sequence of amino acids, such as an HIV-TAT sequence, but may alternatively contain improvements of the naturally occurring sequence to improve its potency. Antimicrobial peptides with improved potency may be identified using an assay as described or exemplified herein. In certain embodiments, the peptide of the invention is readily biodegradable.

10 Generally, antimicrobial derivatives of the HIV-TAT and reverse HIV-TAT sequence, which are contemplated by the instant invention, are characterized as having a particularly high content of Arg and Lys residues. For example, the peptide of the invention may contain at least about 50%, collectively, of Arg and Lys amino acid residues, but may contain at least about 75%, or at least about 80%, Arg and Lys residues. In these or other embodiments, such
15 derivatives may have the amino acid sequence of SEQ ID NO: 3 or 4, with from 1 to 5 amino acid substitutions, insertions, or deletions (collectively), including 1, 2, 3, or 4 amino acid substitutions, insertions, or deletions with respect to SEQ ID NO: 3 or 4. In certain embodiments, such substitutions, insertions, or deletions, are located within the HIV-TAT or reverse HIV-TAT sequence.

20 The antimicrobial peptides of the invention have a length of from about 15 amino acids to about 100 amino acids. In certain embodiments, the cationic peptide is from about 25 to about 50, or from about 25 to about 40 amino acids in length. In an exemplary embodiment of the invention, the antimicrobial peptide is about 35 amino acids in length.

The present invention is effective for inhibiting, killing, and/or lysing various microbial organisms, and may have a broad antimicrobial spectrum. Exemplary bacteria for which the invention may be bacteriostatic or bactericidal include both gram-negative and gram-positive bacteria such as: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (group A),
5 *Streptococcus* spp. (viridans group), *Streptococcus agalactiae* (group B), *Streptococcus bovis*, *Streptococcus* (anaerobic species), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mutans*, *Enterococcus* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Branhamella catarrhalis*, *Bacillus anthracis*, *Bacillus subtilis*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium tetani*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*,
10 *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Actinobacillus actinomycescomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteriodes forcythus*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, and *Eubacterium nodatum*.

Thus, the antimicrobial peptide of the invention may be useful for inhibiting such
15 bacteria to ameliorate microbial infection(s), or reduce the likelihood of microbial infection(s), including: bacteremia, pneumonia, meningitis, osteomyelitis, endocarditis, dental caries, periodontal disease, sinusitis, rhinitis, pink eye, urinary tract infections, tetanus, gangrene, colitis, acute gastroenteritis, impetigo, acne, acne posacea, wound infections, burn infections, fascitis, bronchitis, and a variety of abscesses, nosocomial infections, and
20 opportunistic infections.

The antimicrobial peptide of the invention is also effective for inhibiting the growth and survival of fungal organisms such as dermatophytes (e.g., *Microsporum* spp. such as *Microsporum canis*, *Microsporum audouinii*, and *Microsporum gypseum*; and *Trichophyton* spp., such as *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. Trichophyton*, *T. schoenleinii*, and *T.*

J J

tenuans), *Acremonium* spp., *Fusarium oxysporum*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Onychocola canadensis*, *Scytalidium dimidiatum*; yeasts (e.g., *Candida albicans*, *C. Tropicalis*, or other *Candida* species, and *Saccharomyces cerevisiae*), *Torulopsis glabrata*, *Epidermophyton floccosum*, *Malassezia furfur*, *Pityrosporon orbiculare* or *ovale*, *Cryptococcus neoformans*,
5 *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger* and other *Aspergillus* spp.,
Zygomycetes (e.g., *Rhizopus* and *Mucor*), *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitides*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, and *Sporothrix schenckii*.

The antimicrobial peptide is therefore useful for inhibiting fungal organisms to treat or prevent infections such as: Aspergillosis, Blastomycosis, Candidiasis,
10 Coccidioidomycosis, Cryptococcosis, Histoplasmosis, Paracoccidiomycosis, Sporotrichosis, Zygomycosis. In certain embodiments of the invention, the antimicrobial peptide is effective for treating or preventing Tinea pedis, Tinea versicolor, and Onychomycosis. Other fungal infections for which the antimicrobial peptide of the invention is effective, include: Tinea barbae, Lobomycosis, Mycetoma, Piedra, Pityriasis versicolor, Tinea capitis, Tinea corporis,
15 Tinea cruris, Tinea favosa, Tinea nigra, Otomycosis, Phaeohyphomycosis, and Rhinosporidiosis.

The present invention is also effective against certain viruses, such as HIV, herpes simplex viruses, cytomegalovirus, and human papillomavirus. Thus, the antimicrobial peptide of the invention is also effective for preventing and treating infections such as cold
20 sores, genital herpes, and warts, and effective for preventing HIV infection.

The present invention provides a pharmaceutical or cosmetic composition containing the antimicrobial peptide of the invention, and a pharmaceutically or cosmetically acceptable carrier and/or diluent. Generally, the compositions of the invention do not contain botulinum

toxin, as disclosed in the U.S. Provisional Application filed December 29, 2006, entitled "Compositions and Methods of Topical Application And Transdermal Delivery of Botulinum Toxins Stabilized With Polypeptide Fragments Derived From HIV-TAT," and that is incorporated by reference herein.

5 The compositions of the invention may comprise, consist of, or consist essentially of, the antimicrobial peptide of the invention in an amount effective for antimicrobial activity, in combination with a carrier and/or diluent. In this respect, the term "consists essentially of" means that the composition contains only the antimicrobial peptide with pharmaceutically or cosmetically acceptable carrier(s) and/or diluent(s), and may optionally contain an additional
10 antimicrobial agent(s), such as an antibiotic, or an anti-inflammatory agent (e.g., NSAID). For example, when formulated for topical administration, the composition of the invention may optionally contain Benzoyl peroxide, Clindamycin, Erythromycin, Tetracycline, Bacitracin, Neomycin, Mupirocin, Polymyxin B, Miconazole, and/or Clotrimazole. In certain embodiments, the carrier and/or diluent is an aqueous carrier or diluent, such as buffered
15 saline.

 The pharmaceutical or cosmetic composition of the invention may be formulated for topical administration, which can be a welcome alternative to systemic therapy for treating or preventing many microbial infections. In certain embodiments, topical therapy with the composition of the invention is administered alongside a systemic or other topical therapy to
20 provide either additive or synergistic results. For example, the antimicrobial peptide of the invention may act synergistically with one or more of Benzoyl peroxide, Clindamycin, Erythromycin, Tetracycline, Bacitracin, Neomycin, Mupirocin, Polymyxin B, Miconazole, Clotrimazole and/or equivalent antimicrobial agents.

Treatment with the composition of the invention may not only clear various microbial infections, but is also effective for preventing the occurrence of such infections in a first instance, and for preventing recurrence of such infections. In this latter aspect, the present composition is administered to the affected region after treatment with topical or systemic therapy. To prevent recurrence of an effectively treated infection, or to prevent occurrence of an infection in a first instance at a susceptible region, the composition may be administered routinely (e.g., daily) for a long period of time, including for days, weeks, or even years.

When formulated for topical administration, the composition of the present invention may contain ingredients typical in topical pharmaceutical or cosmetic compositions, such as a carrier, vehicle or medium. Specifically, the carrier, vehicle, or medium is compatible with the tissues to which it will be applied, such as the skin, hair, nail, vagina, urethra, ear, oral cavity, nasal passage, respiratory system, ophthalmic region, and/or mucosa. The compositions and components of the invention are suitable for contacting infected tissues or for use in patients in general without undue toxicity, incompatibility, instability, allergic response, and the like. As appropriate, compositions of the invention may comprise any ingredient conventionally used in the fields under consideration.

In terms of their form, compositions of this invention may include solutions, emulsions (including microemulsions), suspensions, creams, lotions, gels, powders, or other typical solid or liquid compositions used for application to skin and other tissues where the compositions may be used. Such compositions may contain: additional antimicrobials, moisturizers and hydration agents, penetration agents, preservatives, emulsifiers, natural or synthetic oils, solvents, surfactants, detergents, gelling agents, emollients, antioxidants, fragrances, fillers, thickeners, waxes, odor absorbers, dyestuffs, coloring agents, powders, viscosity-controlling agents and water, and optionally including anesthetics, anti-itch actives,

botanical extracts, conditioning agents, darkening or lightening agents, glitter, humectants, mica, minerals, polyphenols, silicones or derivatives thereof, sunblocks, vitamins, and phytomedicinals. In certain embodiments, the composition of the invention is formulated with the above ingredients so as to be stable for a long period of time, as may be beneficial
 5 where continual or long-term treatment is intended.

The compositions of the invention may be in the form of controlled-release or sustained-release compositions, wherein the antimicrobial peptide along with additional active agents are encapsulated or otherwise contained within a material, such that they are released onto the skin or affected area in a controlled manner over time. The compositions of
 10 the invention may be contained within or on matrixes, liposomes, vesicles, microcapsules, microspheres and the like, or within or on a solid particulate material.

Administration of the composition of the invention may be to any affected or susceptible region, for example, to the legs, shoulders, back (including lower back), axilla, palms, feet, neck, groin, dorsa or the hands or feet, elbows, upper arms, knees, upper legs,
 15 buttocks, torso, pelvis, or any other part of the body for which treatment or prevention of infection may be desired. Such treatment is also contemplated for treating and/or dressing wounds, such as cuts, scrapes, and burns to the skin, so as to treat or prevent infection of the wounded area.

The compositions of the invention are suitable for use in physiologic environments
 20 with a pH ranging from about 4.5 to about 6.3, and thus, the compositions may be formulated at a similar or equivalent pH. The compositions according to this invention may be stored either at room temperature or under refrigerated conditions.

The composition of the invention contains an amount of antimicrobial peptide effective for antimicrobial action. Generally, the composition contains from about 0.01% (wt./vol.) to about 20% antimicrobial peptide. In certain embodiments, the composition contains from about 0.5% to about 10% antimicrobial peptide, such as about 0.5%, about 1%,
5 about 5%, or about 10% antimicrobial peptide.

In one embodiment, the pharmaceutical composition of the invention is a cleanser or moisturizer. Cleansers and moisturizers of the invention may be particularly useful for conditioning the skin while treating and/or preventing a microbial infection, such as acne including propionibacterium acne. This aspect of the invention is also effective for
10 preventing the reoccurrence of acne after the acne has effectively dissipated. In this aspect, the cleanser or moisturizer may be applied to the effected area routinely, e.g., approximately daily, and on a continual or routine basis. For example, treatment may be continual for days, weeks, months, or even years.

In another embodiment, the composition of the invention is a topical solution
15 effective against Athlete's feet (Tinea pedis), and/or onychomycosis. In this aspect, the composition may be an aqueous solution for soaking or painting the affected region. In this embodiment, the invention is also effective for preventing the recurrence of the condition, by continual daily treatment. Further, when used for the treatment of onychomycosis, the composition of the invention may be used alongside systemic therapy, such as, for example,
20 Lamisil®, to provide more effective results and to improve the condition and/or appearance of the nails.

In other embodiments, the composition of the invention is formulated as a mouth wash, oral spray, or oral gel. In this aspect, the mouthwash or oral spray of the invention is

effective for the prevention of dental caries, for the treatment and/or prevention of periodontal disease, for the treatment of sore throat, or to treat or prevent halitosis that might be caused by the presence or activity of microbes. When formulated as an oral gel, the composition of the invention is effective for the treatment and prevention of sores around the mouth, such as cold sores and canker sores. When formulated as a mouthwash, oral spray, or oral gel, the composition generally contains from about 0.01% to about 10% of the antimicrobial peptide, such as about 1%, about 2%, about 3%, or about 5% antimicrobial peptide.

In yet another embodiment, the invention is formulated as a cream or lotion. Such formulations are particularly suitable for the treatment and/or prevention of herpes simplex virus infection or outbreak. Thus, in certain embodiments, the invention is suitable for treatment genital herpes, cold sores, or chicken pox.

The composition of the invention may also be formulated as a nasal spray effective against rhinitis, or formulated as an eye drop effective against pink eye.

In another aspect, the invention provides a method for treating or preventing a condition associated with a microbial infection. The method of the invention comprises administering the pharmaceutical or cosmetic composition of the invention, containing the antimicrobial peptide, to a patient having or suspected of having a microbial infection. In certain embodiments, the composition is administered to the patient after treatment of the infection, either with the composition of the invention or with an alternative therapy, to prevent further recurrence. The patient may be any veterinary or human patient.

The compositions of the invention are useful for the treatment and/or prevention of local and systemic bacterial, fungal, and viral infection to the skin, the hair, the nail, the

vagina, the urethra, the ear, the oral cavity, the respiratory system, the ophthalmic region, the nasal, and various mucosal regions via topical route or systemic infection by various routes, such as intravenously or subdermally. Such diseases can be, for example, acne including propionibacterium acne, onychomycosis, athlete's feet, genital herpes, caries, periodontal disease, rhinitis, and pink eye. In exemplary embodiments, the infection is an infection of *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, and/or a herpes simplex virus.

In order to treat, prevent, or prevent recurrence of, microbial infection, the antimicrobial peptide may be administered at least once a day for at least about one week. Alternatively, the composition is administered at least twice a day for at least two days. In certain embodiments, the composition is administered approximately daily, at least daily, twice a week, weekly, or for about one month. In certain embodiments, the composition of the invention is administered for several months, such as at least two months, six months, or about one year or longer. The invention is further suited for long-term use, which may be particularly beneficial for preventing recurring infection, or for preventing infection or conditions in at-risk or susceptible patients, including immune compromised patients. Such long-term use may involve treatment for at least two years, three years, four years, or even five or more years.

In another aspect, the composition of the invention is a kit, which contains the peptide or compositions of the invention packaged to facilitate dispensing and/or applying the composition to affected or susceptible regions. The packaging or dispenser may include a bottle, tube, spray bottle, or other dispenser. In certain embodiments of the invention, the composition is packaged in a concentrated form, and diluted to a desired concentration upon

use by the end user. In this or other aspect, the composition is formulated and packaged in a manner suitable for long-term storage to maintain efficacy of the composition.

The kit may further include additional components to facilitate application of the composition to the affected area, such as, for example, a brush, sponge, cotton swab, or the
5 like.

EXAMPLES

EXAMPLE 1. Effect of Peptide on Conditions Characterized by Microbial Infection

The following experiments were designed to test the effects of a diluent formulation; however, surprisingly, it was found that the cationic peptide is itself a potent antimicrobial. It
10 was discovered that the peptide of the invention was not only safe for long-term use, but effective for treating and preventing, including preventing recurrence of, various conditions associated with microbial infection. In light of these results, the effect of the peptide on microbial growth was tested in Example 2.

Example 1.1

15 A 15-year-old male with a two-year history of acne was using topical 5% peptide (SEQ ID NO:5) formulation twice a day for 4 weeks. The cream formulation was composed of the excipients cetyl alcohol, isopropyl myristate, stearyl alcohol, butylated hydroxytoluene, polyoxyethylene stearyl ether, polyoxyethylene stearyl ether, edetate disodium, and purified water. The acne disappeared in two weeks with use of the topical
20 formulation. With continued use of the formulation for two years, no new breakouts or adverse events were observed.

Example 1.2

A 36 year-old female who had Tinea Pedis (Athlete's feet) as exhibited by an irritating, itchy rash and oozing between her toes, had soaked her feet in a 5% peptide (SEQ ID NO:5) formulation for 10 minutes before bedtime and applied topical 1% peptide formulation twice a day on the infected area and the rest of her feet. The cream formulation was composed of the excipients cetyl alcohol, isopropyl myristate, stearyl alcohol, butylated hydroxytoluene, polyoxyethylene stearyl ether, polyoxyethylene stearyl ether, edetate disodium, and purified water. At week 1, the itchiness reduced and the oozing stopped. By week 4, the crusty patches of skin were gone and there was no evidence of abnormal skin on her feet. She continued to use 0.05% peptide formulation for 5 years with no further breakout or adverse event.

Example 1.3

A 73 year-old male was diagnosed with onychomycosis after laboratory confirmation of fungal invasion based on microscopic examination and culture of nail scrapings or clippings. He started painting his finger nails and surrounding nail-bed with 5% peptide (SEQ ID NO:5) formulation twice a day. The cream formulation was composed of the excipients cetyl alcohol, isopropyl myristate, stearyl alcohol, butylated hydroxytoluene, polyoxyethylene stearyl ether, polyoxyethylene stearyl ether, edetate disodium, and purified water. 12 weeks later, the finger nails that grew in all had normal texture and color. He continued using the peptide formulation for 2 years and his nails were all free of fungal infection.

Example 1.4

A 65 year-old male was diagnosed with onychomycosis after laboratory confirmation of fungal invasion based on microscopic examination and culture of nail scrapings or

clippings. He started with oral therapy for 1 month. Afterward, he started to paint his fingers
nails and surrounding nail-bed with 10% peptide (SEQ ID NO:5) formulation daily. The
cream formulation was composed of the excipients cetyl alcohol, isopropyl myristate, stearyl
alcohol, butylated hydroxytoluene, polyoxyethylene stearyl ether, polyoxyethylene stearyl
5 ether, edetate disodium, and purified water. 12 weeks later, the finger nails that grew in all
had normal texture and color. He continued using peptide formulation for 2 years and his
nails were all free of fungi infection and there was no relapse of additional fungal infection in
his toe nails.

Example 1.5

10 A 10 year-old boy who had a two-year history of dental caries used peptide (SEQ ID
NO:5) mouth wash for two weeks. The formulation consisted of normal saline and 1-5%
peptide. His symptoms were significantly relieved. He continued using the peptide mouth
wash for two years with no new tooth-cavity observed.

Example 1.6

15 A 36 year-old woman who had a cold sore outbreak in her mouth applied a 1%
peptide (SEQ ID NO: 5) formulation three times a day. The hydrogel formulation was
composed of 30% poloxamer. All core cores disappeared within two days.

Example 1.7

A 24-year-old women who had genital herpes applied 1% peptide (SEQ ID NO:5)
20 twice a day for a week to the affected area. The cream formulation was composed of the
excipients cetyl alcohol, isopropyl myristate, stearyl alcohol, butylated hydroxytoluene,
polyoxyethylene stearyl ether, polyoxyethylene stearyl ether, edetate disodium, and purified
water. All symptoms disappeared at the end of the treatment period.

Example 1.8

An 18-year-old female with a three-year history of rhinitis used nasal spray containing the peptide of the invention (SEQ ID NO:5) three times a day for a week. The formulation consisted of normal saline and 1-5% peptide. She felt immediate relieve of symptoms such as itching, sneeze, and nasal congestion.

Example 1.9

A 8 year-old boy who had pink eyes, applied the peptide (SEQ ID NO:5) formulation consisting of normal saline and 1-5% peptide, and two days later, the symptoms disappeared.

EXAMPLE 2. In Vitro Antimicrobial Activity

The antimicrobial activity was tested using an exemplary peptide of the invention in a panel of gram-negative and gram-positive bacteria, and fungus. The exemplary peptide sequence was Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Gly-(Lys)₁₅-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO:5) and it had been formulated in 15% Poloxamer 0.9% saline. The peptide concentrations were 3.3 mg/ml, 11 µg/ml, and 11 ng/ml, respectively. The antimicrobial activities are shown in Tables 1-3. The peptide demonstrated strong antimicrobial activity in a dose-dependent manner. Notably, *Pseudomonas aeruginosa*, a gram-negative bacterium that is noted for its resistance to antibiotics, can be inhibited with 0.33% peptide of the invention (Table 1).

Table 1. Anti-microbial Activity at 3.3 mg/ml (0.33% peptide)

Organism	Initial Count	14 Days (CFU/ml)	28 Days (CFU/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	7.4×10^5	125 3.8 log reduction	< 10 No increase
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	1.1×10^6	< 100 > 4.0 log reduction	<100 No increase
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	5.5×10^5	<10 >4.7 log reduction	<10 No increase
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	1.0×10^5	<10 No increase	<10 No increase
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	3.0×10^5	3.1×10^5 No increase	3.0×10^5 No increase

Table 2. Anti-microbial Activity at 11 µg/ml (0.0011% peptide)

Organism	Initial Count	14 Days (CFU/ml)	28 Days (CFU/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	7.0×10^5	< 10 >4.8 log reduction	< 10 No increase
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	1.2×10^6	4.3×10^6 0.6 log increase	1.7×10^7 0.6 log increase
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	6.9×10^5	1.7×10^3 2.6 log reduction	<10 No increase
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	1.6×10^5	2.1×10^3 No increase	1.0×10^3 No increase
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	4.6×10^5	2.5×10^5 No increase	2.2×10^5 No increase

23

Table 3. Anti-microbial Activity at 11 ng/ml (0.0000011% peptide)

Organism	Initial Count	14 Days (CFU/ml)	28 Days (CFU/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	7.0×10^5	< 10 >4.3 log reduction	< 10 No increase
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	1.2×10^6	3.9×10^6 0.5 log increase	5.6×10^6 No increase
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	6.9×10^5	4.0×10^4 1.2 log reduction	860 No increase
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	1.6×10^5	3.8×10^4 No increase	3.1×10^4 No increase
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	4.6×10^5	2.9×10^5 No increase	2.6×10^5 No increase

What is claimed is:

1. A composition consisting essentially of a cationic peptide in an amount effective for antimicrobial activity, and a pharmaceutically or cosmetically acceptable carrier and/or diluent,

wherein said cationic peptide comprises at least 50% Arg and Lys residues.

2. The composition of claim 1, wherein said cationic peptide contains an HIV-TAT, reverse HIV-TAT, or derivative thereof.

3. The composition of claim 1 or 2, wherein the composition is formulated for topical administration.

4. The composition of any one of claims 1 to 3, wherein the composition contains from about 0.01% to about 20% cationic peptide.

5. The composition of any one of claims 1 to 3, wherein the composition contains from about 0.5% to about 10% cationic peptide.

6. The composition of any one of claims 1 to 3, wherein the composition has about 0.5%, about 1%, about 5%, or about 10% cationic peptide.

25.

7. The composition of any one of claims 1 to 6, wherein the composition is a cleanser or moisturizer effective against acne, including acne caused by propionicbacterium.
8. The composition of any one of claims 1 to 6, wherein the composition is effective against Athlete's feet.
9. The composition of any one of claims 1 to 6, wherein the composition is effective against Onychomycosis.
10. The composition of any one of claims 1 or 2, wherein the composition is formulated as a mouth wash or oral gel.
11. The composition of claim 10, wherein the composition is effective to prevent caries and/or ameliorate periodontal disease, and/or treat cold sores.
12. The composition of claim 10 or 11, wherein the composition contains from about 0.01% to about 20% cationic peptide.
13. The composition of any one of claims 1 to 6, wherein the formulation is effective against genital herpes.

13. The composition of claim 1 or 2, wherein the composition is formulated as a nasal spray.
14. The composition of claim 13, wherein the composition is effective against rhinitis.
15. The composition of claim 13 or 14, wherein the composition contains from about 0.01% to about 20% cationic peptide.
16. The composition of claim 1 or 2, wherein the composition is formulated as an eye drop.
17. The composition of claim 15, wherein the composition is effective against pink eye.
18. The composition claims 16 or 17, wherein the composition contains from about 0.01% to about 20% cationic peptide.
19. The composition of claim 1 or 2, wherein the cationic peptide comprises at least about 75% Arg and Lys residues.
20. The composition of claim 1 or 2, wherein the cationic peptide comprises at least about 80% Arg and Lys residues.

21. The composition of claim 1 or 2, wherein the cationic peptide is from about 20 to about 50 amino acids in length.
22. The composition of claim 1 or 2, wherein the cationic peptide is from about 25 to about 40 amino acids in length.
23. The composition of claim 1 or 2, wherein the cationic peptide is about 35 amino acids in length.
24. The composition of claim 1 or 2, wherein the cationic peptide comprises an HIV-TAT or reverse HIV-TAT sequence.
25. The composition of claim 24, wherein the HIV-TAT sequence is the amino acid sequence of SEQ ID NO:1 and the reverse HIV-TAT sequence has the amino acid sequence of SEQ ID NO:2
26. The composition of claim 1 or 2, wherein the cationic peptide comprises: an N-terminal portion that is an HIV-TAT or reverse HIV-TAT sequence, a C-terminal portion that is an HIV-TAT or reverse HIV-TAT sequence, and one or more lysine residues between said N-terminal portion and said C-terminal portion.

27. The composition of 26, wherein said peptide has from 5 to 20 lysine residues between said N-terminal portion and said C-terminal portion.

28. The composition of claim 26 or 27, wherein said N-terminal portion is an HIV-TAT sequence and said C-terminal portion is an HIV-TAT sequence.

29. The composition of claim 26 or 27, wherein said N-terminal portion is a reverse HIV-TAT sequence and said C-terminal portion is a reverse HIV-TAT sequence.

30. The composition of any one of claims 26 to 29, wherein said peptide has about 15 lysine residues between said N-terminal and C-terminal portions.

31. The composition of claim 26, wherein said peptide has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 5.

32. The composition of any one of claims 1 to 31, wherein the composition consists of said cationic peptide and a pharmaceutically acceptable carrier and/or diluent.

33. A method for treating or preventing a condition associated with a microbial infection comprising administering the composition of any one of claims 1 to 32 to the affected or susceptible region of a patient having or suspected of having a microbial infection.

34. The method of claim 33, wherein said microbial infection includes an infection of *Propionibacterium*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, or a herpes simplex virus.

35. The method of claim 33, wherein said condition is acne, athlete's feet, onychomycosis, caries, periodontal disease, cold sore, genital herpes, rhinitis, and/or pink eye.

36. The method of any one of claims 33 to 35, wherein the composition is administered at least once a day for at least one week.

37. The method of any one of claims 33 to 35, wherein the composition is administered at least twice a day for at least two days.

38. The method of any one of claims 33 to 35, wherein the composition is administered for about one year, or greater than one year.

39. A method for preventing recurrence of a microbial infection, comprising, administering the composition of any one of claims 1 to 32 to the affected or susceptible region of a patient, said patient having been treated for a microbial infection.

40. A kit comprising the composition of any one of claims 1 to 32, and a dispenser and/or applicator.

SEQUENCE LISTING

<110> Revance Therapeutics, Inc.

<120> Antimicrobial Peptide, Compositions, and Methods of Use

<130> REVA-001/01WO

<150> US 60/952,059

<151> 2007-07-26

<160> 5

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus

<400> 1

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> reverse HIV TAT antimicrobial peptide

<400> 2

Arg Arg Arg Gln Arg Arg Lys Lys Arg

1 5

<210> 3

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HIV TAT antimicrobial peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(30)

<223> Lys is optional

<400> 3

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Gly Lys Lys Lys Lys Lys

1 5 10 15
Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Gly Arg
 20 25 30

Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 35 40

<210> 4
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> reverse HIV TAT antimicrobial peptide

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(30)
<223> Lys is optional

<400> 4

Arg Arg Arg Gln Arg Arg Lys Lys Arg Gly Lys Lys Lys Lys Lys Lys
1 5 10 15

Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Gly Arg
 20 25 30

Arg Arg Gln Arg Arg Lys Lys Arg
 35 40

<210> 5
<211> 35
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> HIV TAT antimicrobial peptide

<400> 5

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Gly Lys Lys Lys Lys Lys Lys
1 5 10 15

Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln
 20 25 30

PÉPTIDO ANTIMICROBIANO, COMPOSICIONES, Y MÉTODOS DE USO

Esta Solicitud reivindica la prioridad para la Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/952,059 presentada en Julio 26, 2007, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se relaciona con péptidos antimicrobianos para uso en aplicaciones farmacéuticas y/o cosméticas, para tratar o evitar infecciones microbianas, y/o evitar la recurrencia de una infección microbiana después de tratamiento.

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

Los péptidos antimicrobianos catiónicos pequeños (AMP) son antibióticos de ocurrencia natural del sistema inmune innato. Los AMP se distribuyen ampliamente en animales y plantas y están entre la mayoría de factores de defensa más antiguos. Su espectro de actividad puede incluir bacterias Gram positivas y Gram negativas así como también hongos y ciertos virus. Como se incrementa la resistencia de microbios patogénicos a los antibióticos convencionales, estos antibióticos endógenos son una fuente importante para diseñar nuevas terapias contra una variedad de enfermedades infecciosas, que incluye terapias para infecciones microbianas crónicas así como también para uso de rutina y/o profiláctico. Sin embargo, para muchas aplicaciones, tales péptidos pueden ser, adicionalmente efectivos, suficientemente seguros y estables ya que

se les permite el uso de rutina y/o a largo plazo sin impactar negativamente el área afectada.

RESUMEN DE LA INVENCION

5

La presente invención proporciona péptidos antimicrobianos que exhiben un amplio rango de actividad antimicrobiana contra bacterias gram positivas y gram negativas, así como también hongos, moho, y ciertos virus. Los péptidos de la invención son catiónicos, que contienen aminoácidos cargados positivamente tal como lisina, arginina, y histidina, junto con otros aminoácidos no cargados tal como glicina o glutamina. Los péptidos de la invención son seguros, efectivos, y suficientemente estables para permitir el uso de rutina o a largo plazo.

La presente invención proporciona adicionalmente composiciones antimicrobianas que contienen el péptido antimicrobiano. Las composiciones son estables, y así se pueden formular en una variedad de formas que se incluyen para uso de rutina. Tales composiciones son especialmente útiles para aplicación tópica a la piel, cabello, uñas, vagina, uretra, oído, cavidad oral, pasaje nasal, sistema respiratorio, región oftálmica, varias regiones de mucosa, y otras áreas afectadas, para tratar, evitar, o evitar la reocurrencia de, una infección microbiana. Las composiciones de la presente invención, al reducir, inhibir, o evitar la infección microbiana, mejorar la afección y/o apariencia de la región tratada, aún con uso de rutina o a largo plazo.

La presente invención proporciona adicionalmente equipos para uso en mejorar la afección o apariencia de la piel, uñas, o otras áreas tratadas. Estos equipos pueden contener componentes que facilitan dispensar y aplicar las

composiciones de la invención, y se pueden diseñar para aplicación conveniente y almacenamiento a largo plazo de las composiciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5

Los fragmentos de péptido de HIV-TAT se utilizan en conjunto con toxina botulínica para producir composiciones de toxina botulínica más estables, más efectivas, y seguras para propósitos cosméticos, terapéuticos y/o estético. Esta toxina botulínica que contiene composiciones se describe en una Solicitud Provisional Estadounidense presentada en Diciembre 29, 2006, titulada "Compositions and Methods of Topical Application and Transdermal Delivery of Botulinum Toxins Stabilized With Polypeptide Fragments Derived From HIV-TAT," que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Los actuales inventores descubrieron que los fragmentos de péptido de HIV-TAT, y péptidos relacionados, tiene actividad antimicrobiana, y son útiles como ingredientes activos en composiciones cosméticas y farmacéuticas. Tales péptidos son seguros y efectivos para uso de rutina o a largo plazo (por ejemplo, en la ausencia de toxina botulínica).

20

Así, un aspecto de la presente invención es un péptido catiónico que comprende una secuencia HIV-TAT o la secuencia inversa HIV-TAT en el terminal N o C, o el terminal N y el terminal C. Por ejemplo, el péptido antimicrobiano puede tener una secuencia HIV-TAT, tal como Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO:1), o secuencia HIV TAT inversa, tal como Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Lys-Lys-Arg (SEQ ID NO:2), en el terminal N o C o el terminal N y el terminal C.

25

En una modalidad, el péptido catiónico comprende una porción de terminal N que es un HIV-TAT o la secuencia inversa HIV-TAT, una porción de terminal C que es un HIV-TAT o la secuencia inversa HIV-TAT, y uno o más residuos catiónicos (por ejemplo, Lys o Arg) entre la porción de terminal N y la porción de terminal C. Por ejemplo, el péptido puede tener de 5 a 20 residuos catiónicos tal como Lys entre la porción de terminal N y la porción de terminal C, tal como aproximadamente 12, aproximadamente 15, o aproximadamente 17 residuos catiónicos.

En una modalidad de ejemplo, la invención es un péptido catiónico que tiene la siguiente secuencia: Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Gly-(Lys) n -Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO:3), o Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Lys-Lys-Arg-Gly-(Lys) n -Gly-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Lys-Lys-Arg (SEQ ID NO:4), donde n es de aproximadamente 5 a aproximadamente 20, tal como de aproximadamente 10 a aproximadamente 20.

En una modalidad de la invención, la porción de terminal N del péptido es una secuencia HIV-TAT y la porción de terminal C del péptido es una secuencia HIV-TAT. En otra modalidad, la porción de terminal N es una secuencia inversa HIV-TAT y la porción de terminal C es una secuencia inversa HIV-TAT. Por ejemplo, el péptido antimicrobiano puede tener la siguiente secuencia de aminoácido: Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Gly- (Lys) $_{15}$ -Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO:5).

En ciertas modalidades, el péptido contiene una secuencia de ocurrencia natural de aminoácidos, tal como una secuencia HIV-TAT, pero puede contener alternativamente los mejoramientos de la secuencia de ocurrencia natural para

mejorar su potencia. Los péptidos antimicrobianos con potencia mejorada se pueden identificar utilizando un ensayo como se describe o ejemplifica aquí. En ciertas modalidades, el péptido de la invención es fácilmente biodegradable.

5 Generalmente, los derivados antimicrobianos del HIV-TAT y la secuencia inversa HIV-TAT, que se contemplan por la invención actual, se caracterizan por tener un contenido particularmente alto de residuos Arg y Lys. Por ejemplo, el péptido de la invención puede contener por lo menos aproximadamente 50%, colectivamente, de residuos de aminoácido Arg y Lys, pero puede contener por lo
10 menos aproximadamente 75%, o por lo menos aproximadamente 80%, residuos Arg y Lys. En estas u otras modalidades, tales derivados pueden tener la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 3 o 4, con de 1 a 5 sustituciones de aminoácido, inserciones, o eliminaciones (colectivamente), que incluye 1, 2, 3, o 4 sustituciones de aminoácido, inserciones, o eliminaciones con respecto a la SEQ
15 ID NO: 3 o 4. En ciertas modalidades, tales sustituciones, inserciones, o eliminaciones, se ubican dentro del HIV-TAT o la secuencia inversa HIV-TAT.

Los péptidos antimicrobianos de la invención tienen una longitud de aproximadamente 15 aminoácidos a aproximadamente 100 aminoácidos. En
20 ciertas modalidades, el péptido catiónico es de aproximadamente 25 a aproximadamente 50, o de aproximadamente 25 a aproximadamente 40 aminoácidos en longitud. En una modalidad de ejemplo de la invención, el péptido antimicrobiano es aproximadamente 35 aminoácidos en longitud.

25 La presente invención es efectiva para inhibir, matar, y/o lisis varios organismos microbianos, y puede tener un amplio espectro antimicrobiano. Las bacterias de ejemplo para las que la invención pueden ser bacteriostáticas o

bactericidas incluyen bacterias gram negativas y gram positivas tal como: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (grupo A), *Streptococcus spp.* (grupo viridans), *Streptococcus agalactiae* (grupo B), *Streptococcus bovis*, *Streptococcus* (especies anaeróbicas), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mutans*, *Enterococcus spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Branhamella catarrhalis*, *Bacillus anthracis*, *Bacillus subtilis*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium tetani*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteriodes forcyasi*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, y *Eubacterium nodatum*.

Así, el péptido antimicrobiano de la invención puede ser útil para inhibir tal bacteria para aliviar infecciones microbianas, o reducir la probabilidad de infecciones microbianas, que incluye: bacteremia, neumonía, meningitis, osteomielitis, endocarditis, caries dental, enfermedad periodontica, sinusitis, rinitis, conjuntivitis, infecciones del tracto urinario, tétano, gangrena, colitis, gastroenteritis aguda, impétigo, acné, acné rosácea, infecciones por heridas, infecciones por quemadura, fascitis, bronquitis, y una variedad de abscesos, infecciones intrahospitalarias, e infecciones oportunistas.

El péptido antimicrobiano de la invención también es efectivo para inhibir el crecimiento y la supervivencia de organismos fúngicos tal como dermatofitos (por ejemplo, *Microsporum spp.* tal como *Microsporum canis*, *Microsporum audouinii*, y *Microsporum gypseum*; y *Trichophyton spp.*, tal como *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. Trichophyton*, *T. schoenleinii*, y *T. tonsurans*), *Acremonium*

spp., *Fusarium oxysporum*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Onychocola canadensis*, *Scytalidium dimidiatum*; levaduras (por ejemplo, *Candida albicans*, *C. Tropicalis*, o otras especies *Candida*, y *Saccharomyces cerevisiae*), *Torulopsis glabrata*, *Epidermophyton floccosum*, *Malassezia furfur*, *Pityrosporon orbiculare* o *ovale*,
5 *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger* y otros *Aspergillus spp.*, *Zygomycetes* (por ejemplo, *Rhizopus* y *Mucor*), *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitides*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, y *Sporothrix schenckii*.

10 El péptido antimicrobiano por lo tanto es útil para inhibir organismos fúngicos para tratar o evitar infecciones tal como: Aspergillosis, Blastomycosis, Candidiasis, Coccidioidomycosis, Cryptococcosis, Histoplasmosis, Paracoccidiomycosis, Sporotrichosis, Zygomycosis. En ciertas modalidades de la invención, el péptido antimicrobiano es efectivo para tratar o evitar Tinea pedis,
15 Tinea versicolor, y Onicomycosis. Otras infecciones fúngicas para las que el péptido antimicrobiano de la invención es efectivo, incluyen: Tinea barbae, Lobomycosis, Mycetoma, Piedra, Pityriasis versicolor, Tinea capitis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea favosa, Tinea nigra, Otomicosis, Phaeohipomicosis, y Rinosporidiosis.

20

La presente invención también es efectiva contra ciertos virus, tal como VIH, virus de herpes simplex, citomegalovirus, y virus de papiloma humano. Así, el péptido antimicrobiano de la invención también es efectivo para evitar y tratar infecciones tal como herpes labial, herpes genital, y verrugas, y efectivo para
25 evitar la infección de VIH.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica o cosmética que contiene el péptido antimicrobiano de la invención, y un portador y/o diluyente farmacéuticamente o cosméticamente aceptable. Generalmente, las composiciones de la invención no contienen toxina botulínica, como se describe en la Solicitud Provisional Estadounidense presentada en Diciembre 29, 2006, titulada "Compositions and Methods of Topical Application and Transdermal Delivery of Toxins Botulinum Stabilized With Polypeptide Fragments Derived From HIV-TAT," y que se incorpora como referencia aquí.

Las composiciones de la invención pueden comprender, consisten de, o consisten esencialmente de, el péptido antimicrobiano de la invención en una cantidad efectiva para actividad antimicrobiana, en combinación con un portador y/o diluyente. En este respecto, el término "consiste esencialmente de" significa que la composición contiene solo el péptido antimicrobiano con portadores y/o diluyentes farmacéuticamente o cosméticamente aceptables, y pueden contener opcionalmente un agente antimicrobiano adicional, tal como un antibiótico, o un agente antiinflamatorio (por ejemplo, NSAID). Por ejemplo, cuando se formula para administración tópica, la composición de la invención puede contener opcionalmente Peróxido benzoilo, Clindamicina, Eritromicina, Tetraciclina, Bacitracina, Neomicina, Mupirocina, Polimixina B, Miconazol, y/o Clotrimazol. En ciertas modalidades, el portador y/o diluyente es un portador o diluyente acuoso, tal como solución salina amortiguada.

La composición farmacéutica o cosmética de la invención se puede formular para administración tópica, que puede tener una alternativa bienvenida para terapia sistémica para tratar o evitar muchas infecciones microbianas. En ciertas modalidades, la terapia tópica con la composición de la invención se administra

junto con una terapia sistémica u otra terapia tópica para proporcionar resultados aditivos o sinérgicos. Por ejemplo, el péptido antimicrobiano de la invención puede actuar sinérgicamente con uno o más de Peróxido benzoilo, Clindamicina, Eritromicina, Tetraciclina, Bacitracina, Neomicina, Mupirocina, Polimixina B, 5 Miconazol, Clotrimazol y/o agentes antimicrobianos equivalentes.

El tratamiento con la composición de la invención no puede ser solo claro para varias infecciones microbianas, sino también es efectivo para evitar la ocurrencia de tales infecciones en una primera instancia, y para evitar la 10 recurrencia de tales infecciones. En este último aspecto, la actual composición se administra a la región afectada después de tratamiento con terapia tópica o sistémica. Para evitar la recurrencia de una infección tratada efectivamente, o para evitar la ocurrencia de una infección en un primer caso en una región susceptible, la composición se puede administrar rutinariamente (por ejemplo, diariamente) 15 durante un largo periodo, que incluye días, semanas, o aún años.

Cuando se formula para administración tópica, la composición de la presente invención puede contener ingredientes típicos en composiciones cosméticas o farmacéuticas tópicas, tal como un portador, vehículo o medio. 20 Específicamente, el portador, vehículo, o medio es compatible con los tejidos a los que este se aplicará, tal como la piel, cabello, uñas, vagina, uretra, oído, cavidad oral, pasaje nasal, sistema respiratorio, región oftálmica, y/o mucosa. Las composiciones y componentes de la invención son adecuados para poner en contacto tejidos infectados o para uso en pacientes en general sin toxicidad 25 indebida, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica, y similares. Según sea apropiado, las composiciones de la invención pueden comprender cualquier ingrediente utilizado convencionalmente en los campos bajo consideración.

En términos de su forma, las composiciones de esta invención pueden incluir soluciones, emulsiones (que incluye microemulsiones), suspensiones, cremas, lociones, geles, polvos, u otras composiciones líquidas o sólidas típicas utilizadas para aplicación a la piel y otros tejidos donde se pueden utilizar las composiciones. Tales composiciones puede contener: antimicrobianos adicionales, humectantes y agentes de hidratación, agentes de penetración, conservantes, emulsificantes, aceites naturales o sintéticos, disolventes, tensoactivos, detergentes, agentes gelificantes, emolientes, antioxidantes, fragancias, rellenos, espesantes, ceras, absorbedores de olor, tinturas, agentes colorantes, polvos, agentes que controlan la viscosidad y agua, y que incluye opcionalmente anestésicos, activos antiprurito, extractos botánicos, agentes acondicionantes, agentes aclarantes u oscurecedores, brillo, humectantes, mica, minerales, polifenoles, siliconas o derivados de los mismos, bloqueadores de sol, vitaminas, y fitomedicinales. En ciertas modalidades, la composición de la invención se formula con los ingredientes anteriores por ser estables durante un largo periodo, cuando puede ser benéfico donde se pretende el tratamiento continuo o a largo plazo.

Las composiciones de la invención pueden estar en la forma de composiciones de liberación controlada o de liberación sostenida, en donde el péptido antimicrobiano junto con agentes activos adicionales se encapsulan o de otra forma se contienen dentro de un material, de tal manera que ellos se liberan en la piel o área afectada en una forma controlada durante el tiempo. Las composiciones de la invención se pueden contener dentro de o en matrices, liposomas, vesículas, microcápsulas, microesferas y similares, o dentro de o en un material particulado sólido.

La administración de la composición de la invención puede ser en cualquier región afectada o susceptible, por ejemplo, a las piernas, hombros, espalda (que incluye espalda inferior), axila, palmas, pies, cuello, ingle, dorso o las manos o
5 pies, codos, extremidades superiores, rodillas, muslos, nalgas, torso, pelvis, o cualquier otra parte del cuerpo para el que se puede desear el tratamiento o prevención de la infección. Tal tratamiento también se contempla para tratar y/o vendar heridas, tal como cortes, raspaduras, y quemaduras a la piel, para tratar o evitar una infección del área de la herida.

10

Las composiciones de la invención son adecuadas para uso en ambientes fisiológicos con un pH que varía de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 6.3, y así, las composiciones se pueden formular a un pH similar o equivalente. Las composiciones de acuerdo con esta invención se pueden almacenar a
15 temperatura ambiente o bajo condiciones refrigeradas.

20

La composición de la invención contiene una cantidad del péptido antimicrobiano efectivo para acción antimicrobiana. Generalmente, la composición contiene de aproximadamente 0.01% (peso/vol.) a aproximadamente 20% del
20 péptido antimicrobiano. En ciertas modalidades, la composición contiene de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 10% del péptido antimicrobiano, tal como aproximadamente 0.5%, aproximadamente 1%, aproximadamente 5%, o aproximadamente 10% del péptido antimicrobiano.

25

En una modalidad, la composición farmacéutica de la invención es un limpiador o humectante. Los limpiadores y humectantes de la invención pueden ser particularmente útiles para acondicionar la piel mientras se trata y/o evita una

infección microbiana, tal como acné que incluye acné propionicbacterium. Este aspecto de la invención también es efectivo para evitar la reocurrencia de acné después que el acné se ha disipado efectivamente. En este aspecto, el limpiador o humectante se puede aplicar al área afectada rutinariamente, por ejemplo, 5 aproximadamente diariamente, y en una base continua o de rutina. Por ejemplo, se puede continuar el tratamiento durante días, semanas, meses, o aún años.

En otra modalidad, la composición de la invención es una solución tópica efectiva contra el pie de Atleta (Tinea pedis), y/o Onicomycosis. En este aspecto, la 10 composición puede ser una solución acuosa para enjabonar o pintar la región afectada. En esta modalidad, la invención también es efectiva para evitar la recurrencia de la afección, mediante el tratamiento diario continuo. Adicionalmente, cuando se utiliza para el tratamiento de Onicomycosis, la composición de la invención se puede utilizar junto con terapia sistémica, tal como, 15 por ejemplo, Lamisil®, para proporcionar resultados más efectivos y para mejorar la afección y/o apariencia de las uñas.

En otras modalidades, la composición de la invención se formula como un lavado bucal, pulverizador oral, o gel oral. En este aspecto, el lavado bucal o 20 pulverizador oral de la invención es efectivo para la prevención de caries dental, para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad periodóntica, para el tratamiento de dolor de garganta, o para tratar o evitar halitosis que se puede originar por la presencia o actividad de microbios. Cuando se formula como un gel oral, la composición de la invención es efectiva para el tratamiento y prevención de 25 llagas alrededor de la boca, tal como herpes labial y estomatitis aftosa. Cuando se formula como un lavado bucal, pulverizador oral, o gel oral, la composición generalmente contiene de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% del

péptido antimicrobiano, tal como aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, o aproximadamente 5% del péptido antimicrobiano.

En todavía otra modalidad, la invención se formula como una crema o loción. Tales formulaciones son particularmente adecuadas para el tratamiento y/o prevención de la infección por virus de herpes simplex o brote. Así, en ciertas modalidades, la invención es adecuada para el tratamiento del herpes genital, herpes labial, o viruela aviar.

La composición de la invención también se puede formular como un pulverizador nasal efectivo contra la rinitis, o formular como gotas oculares efectivo contra conjuntivitis.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar o evitar una afección asociada con a infección microbiana. El método de la invención comprende administrar la composición farmacéutica o cosmética de la invención, que contienen el péptido antimicrobiano, a un paciente que tiene o se sospecha que tiene a infección microbiana. En ciertas modalidades, la composición se administra al paciente después del tratamiento de la infección, con la composición de la invención o con una terapia alternativa, para evitar la recurrencia adicional. Al paciente puede ser cualquier veterinario o humano.

Las composiciones de la invención son útiles para el tratamiento y/o prevención de bacterias locales y sistémicas, hongos, e infecciones víricas a la piel, el cabello, las uñas, la vagina, la uretra, el oído, la cavidad oral, el sistema respiratorio, la región oftálmica, nasal, y varias regiones de mucosa por vía de ruta tópica o infección sistémica mediante varias rutas, tal como intravenosamente o

subdérmicamente. Tales enfermedades pueden ser, por ejemplo, acné que incluye acné propionibacterium, Onicomycosis, pie de atleta, herpes genital, caries, enfermedad periodontica, rinitis, y conjuntivitis. En las modalidades de ejemplo, la infección es una infección de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*,
5 *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, y/o un virus herpes simplex.

Con el fin de tratar, evitar, o evitar la recurrencia de, infección microbiana, el péptido antimicrobiano se puede administrar por lo menos una vez al día durante por lo menos aproximadamente una semana. Alternativamente, la composición se
10 administra por lo menos dos veces al día durante por lo menos dos días. En ciertas modalidades, la composición se administra aproximadamente diariamente, por lo menos diariamente, dos veces a la semana, semanalmente, o durante aproximadamente un mes. En ciertas modalidades, la composición de la invención se administra durante varios meses, tal como por lo menos dos meses, seis
15 meses, o aproximadamente un año o más. La invención es adicionalmente adecuada para uso a largo plazo, que puede ser particularmente benéfico para evitar la infección recurrente, o para evitar la infección o condiciones en pacientes en riesgo o susceptibles, que incluye pacientes inmunocomprometidos. Tal uso a largo plazo puede involucrar el tratamiento durante por lo menos dos años, tres
20 años, cuatro años, o aún cinco o más años.

En otro aspecto, la composición de la invención es un equipo, que contiene el péptido o composiciones de la invención empacadas para facilitar dispensar y/o aplicar la composición para afectar o regiones susceptibles. El empaque o
25 dispensador puede incluir una botella, tubo, botella de rociado, u otro dispensador. En ciertas modalidades de la invención, la composición se empaqueta en una forma concentrada, y se diluye en una concentración deseada luego de uso por el

usuario final. En este u otro aspecto, la composición se formula y se empaca en una forma adecuada para almacenamiento a largo plazo para mantener la eficacia de la composición.

- 5 El equipo puede incluir adicionalmente componentes adicionales para facilitar la aplicación de la composición al área afectada, tal como, por ejemplo, una brocha, esponja, tela de algodón, o similares.

EJEMPLOS

10

EJEMPLO 1. Efecto del Péptido en Afecciones Caracterizadas por Infección microbiana

- Los siguientes experimentos se diseñan para probar los efectos de una formulación diluida; sin embargo, de forma sorprendente, se encuentra que el péptido catiónico en sí mismo es un antimicrobiano potente. Se descubre que el péptido de la invención no solo es seguro para uso a largo plazo, pero es efectivo para tratar y evitar, que incluye evitar la recurrencia de, varias afecciones asociadas con la infección microbiana. En claridad de estos resultados, el efecto del péptido en el crecimiento microbiano se prueba en el Ejemplo 2.
- 15
- 20

Ejemplo 1.1

- Un hombre de 15 años se edad con una historia de dos años de acné utiliza la formulación tópica de 5% de péptido (SEQ ID NO:5) dos veces al día durante 4 semanas. La formulación en crema se compone de los excipientes alcohol cetilo, miristato isopropilo, alcohol estearilo, hidrosixtolueno butilado, estearil éter
- 25

polioxietileno, estearil éter polioxietileno, edetato disodio, y agua purificada. El acné desaparece en dos semanas con el uso de la formulación tópica. Con el uso continuo de la formulación durante dos años, no se observan nuevos brotes o eventos adversos.

5

Ejemplo 1.2

Una mujer de 36 años de edad quien tiene Tinea Pedis (Pie de Atleta) como se muestra por irritación, erupción cutánea con rasquiña y supuración entre sus
10 dedos, ha enjabonado sus pies en una formulación de 5% de péptido (SEQ ID NO: 5) durante 10 minutos antes de ir a dormir y se aplica la formulación tópica de 1% de péptido dos veces al día en el área infectada y el resto de su pie. La formulación en crema se compone de los excipientes alcohol cetilo, miristato isopropilo, alcohol estearilo, hidrosixtolueno butilado, estearil éter polioxietileno,
15 estearil éter polioxietileno, edetato disodio, y agua purificada. En la semana 1, se reduce la raquiña y se detiene la supuración. En la semana 4, se hacen parches crujientes de la piel y no existe evidencia de piel anormal en su pie. Ella continua el uso de la formulación de 0.05% de péptido durante 5 años sin brote adicional o evento adverso.

20

Ejemplo 1.3

Un hombre de 78 años de edad se diagnostica con Onicomycosis después de confirmación de laboratorio para invasión fúngica con base en examen
25 microscópico y cultivo de uñas raspadas o recortes. El inicia a pintar sus uñas y el lecho que circunda las uñas con formulación de 5% de péptido (SEQ ID NO:5) dos veces al día. La formulación en crema se compone de los excipientes alcohol

5 cetilo, miristato isopropilo, alcohol estearilo, hidrosixtolueno butilado, estearil éter polioxietileno, estearil éter polioxietileno, edetato disodio, y agua purificada. 12 semanas después, las uñas que crecen tienen textura y color normal. El continúa utilizando la formulación de péptido durante 2 años y sus uñas están todas libres de infección fúngica.

Ejemplo 1.4

10 Se diagnostica un hombre de 65 años de edad con Onicomycosis después de confirmación de laboratorio de invasión fúngica con base en examen microscópico y cultivo de uñas raspadas o recortes. El inicia con terapia oral durante 1 mes. Después de esto, el inicia a pintar sus uñas y el lecho circundante de las uñas con formulación de 10% de péptido (SEQ ID NO: 5) diariamente. La formulación en crema se compone de los excipientes alcohol cetilo, miristato 15 isopropilo, alcohol estearilo, hidrosixtolueno butilado, estearil éter polioxietileno, estearil éter polioxietileno, edetato disodio, y agua purificada. 12 semanas después, las uñas que crecen tienen textura y color normal. El continúa utilizando la formulación de péptido durante 2 años y sus uñas están todas libres de infección por hongos y no existe relapso de infección fúngica adicional en sus 20 uñas.

Ejemplo 1.5

25 Un joven de 10 años de edad que tiene una historia de dos años de caries dental utiliza el lavado bucal de péptido (SEQ ID NO:5) durante dos semanas. La formulación consiste de solución salina normal y 1-5% de péptido. Sus síntomas

51

se alivian significativamente. El continúa utilizando el péptido lavado bucal durante dos años sin observar nueva cavidad del diente.

Ejemplo 1.6

5

Una mujer de 36 años de edad quien tiene brote de herpes labial en su boca se aplica formulación de 1% de péptido (SEQ ID NO: 5) tres veces al día. La formulación de hidrogel se compone de 30% poloxamer. Todos los herpes labiales desaparecen dentro de dos días.

10

Ejemplo 1.7

Una mujer de 24 años de edad quien tiene herpes genital aplica 1% de péptido (SEQ ID NO:5) dos veces al día durante una semana en el área afectada.

15 La formulación en crema se compone de los excipientes alcohol cetilo, miristato isopropilo, alcohol estearilo, hidrosixtolueno butilado, estearil éter polioxietileno, estearil éter polioxietileno, edetato disodio, y agua purificada. Todos los síntomas desaparecen al final del periodo de tratamiento.

20 Ejemplo 1.8

Un hombre de 18 años de edad con una historia de tres años de rinitis utiliza pulverizador nasal que contiene el péptido de la invención (SEQ ID NO:5) tres veces al día durante una semana. La formulación consiste de solución salina
25 normal y 1-5% de péptido. Ella siente inmediatamente alivio de los síntomas tal como rasquiña, estornudos, y congestión nasal.

Ejemplo 1.9

Un joven de 8 años de edad quien tiene conjuntivitis, aplica la formulación de péptido (SEQ ID NO:5) que consiste de solución salina normal y 1-5% de péptido, y dos días después, los síntomas desaparecen.

EJEMPLO 2. Actividad Antimicrobiana In Vitro

La actividad antimicrobiana se prueba utilizando un péptido de ejemplo de la invención en un panel de bacterias gram negativas y gram positivas, y hongos. La secuencia de péptido de ejemplo es Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Gly-(Lys)i 5-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg- Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO:5) y este se ha formulado en 15% de Poloxamer 0.9% de solución salina. Las concentraciones de péptido son 3.3 mg/ml, 11 µg/ml, y 11 ng/ml, respectivamente. Se muestran las actividades antimicrobianas en las Tablas 1-3. El péptido demuestra fuerte actividad antimicrobiana en una forma dependiente de dosis. Notablemente, *Pseudomonas aeruginosa*, una bacteria gram negativa que se nota por su resistencia a los antibióticos, se puede inhibir con 0.33% del péptido de la invención (Tabla 1).

Tabla 1. Actividad Antimicrobiana a 3.3 mg/ml (0.33% del péptido)

Organismo	Conteo Inicial	14 Días (CFU/ml)	28 Días (CFU/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	7.4×10^5	125 3.8 log reducción	< 10 No hay incremento
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	1.1×10^6	< 100 > 4.0 log reducción	< 100 No hay incremento
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	5.5×10^5	< 10 > 4.7 log reducción	< 10 No hay incremento
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	1.0×10^5	< 10 No hay incremento	< 10 No hay incremento
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	3.0×10^5	3.1×10^5 No hay incremento	3.0×10^5 No hay incremento

Tabla 2. Actividad Antimicrobiana a 11 µg/ml (0.0011% del péptido)

Organismo	Conteo Inicial	14 Días (CFU/ml)	28 Días (CFU/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	7.0×10^5	< 10 > 4.8 log reducción	< 10 No hay incremento
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	1.2×10^6	4.3×10^6 0.6 log incremento	1.7×10^7 0.6 log incremento
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	6.9×10^5	1.7×10^3 2.6 log reducción	< 10 No hay incremento
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	1.6×10^5	2.1×10^3 No hay incremento	1.0×10^3 No hay incremento
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	4.6×10^5	2.5×10^5 No hay incremento	2.2×10^3 No hay incremento

5

Tabla 3. Actividad Antimicrobiana a 11 ng/ml (0.0000011% del péptido)

Organismo	Conteo Inicial	14 Días (CFU/ml)	28 Días (CFU/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	7.0×10^5	< 10 ≥4.8 log reducción	< 10 No hay incremento
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	1.2×10^6	3.9×10^6 0.5 log incremento	5.6×10^6 No hay incremento
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	6.9×10^5	4.0×10^4 1.2 log reducción	860 No hay incremento
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	1.6×10^5	3.8×10^4 No hay incremento	3.1×10^4 No hay incremento
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	4.6×10^5	2.9×10^5 No hay incremento	2.6×10^5 No hay incremento

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

- 5 1. Una composición que consiste esencialmente de un péptido catiónico en una cantidad efectiva para actividad antimicrobiana, y un portador y/o diluyente farmacéuticamente o cosméticamente aceptable,

en donde dicho péptido catiónico comprende por lo menos 50% de residuos
10 Arg y Lys.
2. La composición de la reivindicación 1 en donde dicho péptido catiónico contiene un HIV-TAT, HIV-TAT inverso, o el derivado de los mismos.
- 15 3. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde la composición se formula para administración tópica.
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición contiene de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 20%
20 del péptido catiónico.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición contiene de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 10% del péptido catiónico.

6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición tiene aproximadamente 0.5%, aproximadamente 1%, aproximadamente 5%, o aproximadamente 10% del péptido catiónico.
- 5 7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición es un limpiador o humectante efectivo contra el acné, que incluye acné originado por propionibacterium.
8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la
10 composición es efectiva contra el pie de Atleta.
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición es efectiva contra Onicomycosis.
- 15 10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la composición se formula como un lavado bucal o gel oral.
11. La composición de la reivindicación 10, en donde la composición es efectiva para evitar la caries y/o aliviar la enfermedad periodontica, y/o tratar herpes
20 labial.
12. La composición de la reivindicación 10 o 11, en donde la composición contiene de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 20% del péptido catiónico.
- 25 13. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la formulación es efectiva contra el herpes genital.

13. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde la composición se formula como un pulverizador nasal.
- 5 14. La composición de la reivindicación 13, en donde la composición es efectiva contra la rinitis.
15. La composición de la reivindicación 13 o 14, en donde la composición contiene de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 20% del péptido catiónico.
- 10 16. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde la composición se formula como gotas oculares.
- 15 17. La composición de la reivindicación 15, en donde la composición es efectiva contra conjuntivitis.
18. La composición de las reivindicaciones 16 o 17, en donde la composición contiene de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 20% del péptido catiónico.
- 20 19. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde el péptido catiónico comprende por lo menos aproximadamente 75% de los residuos Arg y Lys.
- 25 20. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde el péptido catiónico comprende por lo menos aproximadamente 80% de los residuos Arg y Lys.

21. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde el péptido catiónico es de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 aminoácidos en longitud.
- 5 22. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde el péptido catiónico es de aproximadamente 25 a aproximadamente 40 aminoácidos en longitud.
23. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde el péptido catiónico es aproximadamente 35 aminoácidos en longitud.
- 10 24. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde el péptido catiónico comprende un HIV-TAT o la secuencia inversa HIV-TAT.
25. La composición de la reivindicación 24, en donde la secuencia HIV-TAT es la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO:1 y la secuencia inversa HIV-
15 TAT tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO:2
26. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde el péptido catiónico comprende: una porción de terminal N que es un HIV-TAT o la secuencia inversa HIV-TAT, una porción de terminal C que es un HIV-TAT o la
20 secuencia inversa HIV-TAT, y uno o más residuos lisina entre dicha porción de terminal N y dicha porción de terminal C.
27. La composición de 26, en donde dicho péptido tiene de 5 a 20 residuos lisina entre dicha porción de terminal N y dicha porción de terminal C.

28. La composición de la reivindicación 26 o 27, en donde dicha porción de terminal N es una secuencia HIV-TAT y dicha porción de terminal C es una secuencia HIV-TAT.
- 5 29. La composición de la reivindicación 26 o 27, en donde dicha porción de terminal N es una secuencia HIV-TAT inversa y dicha porción de terminal C es una secuencia inversa HIV-TAT.
- 10 30. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 29, en donde dicho péptido tiene aproximadamente 15 residuos lisina entre dichas porciones de terminal C y de terminal N.
31. La composición de la reivindicación 26, en donde dicho péptido tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 5.
- 15 32. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde la composición consiste de dicho péptido catiónico y un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 20 33. Un método para tratar o evitar una afección asociada con una infección microbiana que comprende administrar la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 en la región afectada o susceptible de un paciente que tiene o se sospecha que tiene una infección microbiana.
- 25 34. El método de la reivindicación 33, en donde dicha infección microbiana incluye una infección de *Propionibacterium*, *Staphylococcus aureus*,

Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Candida albicans, Aspergillus niger, o un virus herpes simplex.

- 5 35. El método de la reivindicación 33, en donde dicha afección es acné, pie de Atleta, Onicomycosis, caries, enfermedad periodontica, herpes labial, herpes genital, rinitis, y/o conjuntivitis.
- 10 36. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, en donde la composición se administra por lo menos una vez al día durante por lo menos una semana.
- 15 37. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, en donde la composición se administra por lo menos dos veces al día durante por lo menos dos días.
38. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, en donde la composición se administra durante aproximadamente un año, o más de un año.
- 20 39. Un método para evitar la recurrencia de una infección microbiana, que comprende, administrar la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 a la región afectada o susceptible de un paciente, dicho paciente ha sido tratado para una infección microbiana.
- 25 40. Un equipo que comprende la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, y un dispensador y/o aplicador.

PÉPTIDO ANTIMICROBIANO, COMPOSICIONES, Y MÉTODOS DE USO

Resumen

5 La presente invención proporciona péptidos antimicrobianos que exhiben un amplio rango de actividad antimicrobiana para bacterias gram positivas y gram negativas, así como también hongos, moho, y virus. El péptido antimicrobiano de la invención es un péptido catiónico, y puede contener un HIV-TAT o la secuencia inversa HIV-TAT, o el derivado de los mismos. La presente invención proporciona
10 adicionalmente composiciones antimicrobianas que contienen el péptido catiónico. Tales composiciones son especialmente útiles para aplicación tópica a la piel, cabello, uñas, vagina, uretra, oído, cavidad oral, pasaje nasal, sistema respiratorio, región oftálmica, y varias regiones de mucosa. Las composiciones de la presente invención mejoran la afección y/o apariencia de la región tratada, y son adecuadas
15 para uso de rutina y/o a largo plazo, por ejemplo, evitan o evitan la recurrencia de infección microbiana. La presente invención proporciona adicionalmente equipos para uso en mejorar la afección o apariencia de la piel, uñas, o área tratada. Estos equipos pueden facilitar el uso, almacenamiento a largo plazo, y/o eficacia de las composiciones.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Revance Therapeutics, Inc.

5 <120> PÉPTIDO ANTIMICROBIANO, COMPOSICIONES, Y MÉTODOS DE USO

<130> REVA-001/01WO

<150> US 60/952,059

10 <151> 2007-07-26

<160> 5

<170> PatentIn version 3.5

15

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Virus de inmunodeficiencia humana

20

<400> 1

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5

25

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido antimicrobiano HIV TAT

35

<400> 2

Arg Arg Arg Gln Arg Arg Lys Lys Arg

1 5

40

<210> 3

<211> 40

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

45

<220>

<223> Péptido antimicrobiano HIV TAT

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(30)
 5 <223> Lys es opcional

 <400> 3

 Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Gly Lys Lys Lys Lys Lys Lys
 10 1 5 10 15

 Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Gly Arg
 20 25 30
 15

 Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 35 40
 20
 <210> 4
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido antimicrobiano HIV TAT

 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(30)
 <223> Lys es opcional

 35 <400> 4

 Arg Arg Arg Gln Arg Arg Lys Lys Arg Gly Lys Lys Lys Lys Lys Lys
 1 5 10 15

 40
 Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Gly Arg
 20 25 30

 45 Arg Arg Gln Arg Arg Lys Lys Arg
 35 40

65

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 08/71350

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(2) - A61K 38/00; A61K 38/04 (2006.04) USPC - 514/15; 328 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) USPC- 514/15; 514/328		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC- 514/2, 514/14; 530/300; 530/317; 530/327; 530/322; 530/329		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Dialog, USPTO Website, Google, Google Patents: HIV-TAT sequence, antimicrobial peptides, herpes, rhinitis, arginine, lysine. GenCore: SEQ ID NO:1		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	WO 1993/021941 (TWIST et al.) 11 Nov 1993 (11.11.1993); pg 1, lns 14-17; pg 3, lns 20-24; pg 3, lns 29-31; pg 9, ln 5 to pg 10, ln 7; pg 10, ln 20; pg 15, ln 27 to pg 19, ln 5;	1-3, 10-11, 19-20, 24-26 13A-14, 16, 21-23
Y	WO 1995/011038 (TWIST et al.) 27 Apr 1995 (27.04.1995); [0279]	16
Y	US 2006/0115430 A1 (HILLMAN et al.) 01 Jun 2006 (01.06.06); pg 15, lns 24-27	13A- 14
Y	US 6,045,218 A (DIX) 26 Mar 2000 (26.03.00); para [0021]	14
Y	US 2007/0244044 A1 (D'NEIL) 15 Feb 2007 (15.02.07) Abstract; para [0066], [0029], [0039], [0100]; Fig 1, sequences 4	21-23
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* 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 application or patent 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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 December 2008 (10.12.08)		Date of mailing of the international search report 24 DEC 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-272-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7773

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 08/71350

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-3, 12, 13, 15, 17, 18, 20-30, 32-40
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Group I, claims 1-3, 10, 11, 13A, 14, 16, 19-26, wherein claim 25 is limited to SEQ ID NO: 1
Group II, claims 1-3, 10, 11, 13A, 14, 16, 19-26, wherein claim 25 is limited to SEQ ID NO: 2
Group III, claims 1-3, 10, 11, 13A, 14, 16, 19-24, 26, 27, 31, wherein claim 31 is drawn to SEQ ID NO: 5.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Group I, claims 1-3, 10, 11, 13A, 14, 16, 19-26, wherein claim 25 is limited to SEQ ID NO: 1

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2008/071350

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ENG, Joseph, Jr.
KING & SPALDING LLP.
1185 Avenue of the Americas
New York, NY 10036
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)

05 February 2010 (05.02.2010)

Applicant's or agent's file reference

REVA-00101WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2008/071350

International filing date (day/month/year)

28 July 2008 (28.07.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

REVANCE THERAPEUTICS, INC.
2400 Bayshore Parkway
Suite 100
Mountain View, CA 94043
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

REVANCE THERAPEUTICS, INC.
7555 Gateway Blvd.
Newark, CA 94560
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Panakal Joseph

Facsimile No. +41 22 338 90 90

e-mail pt07.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 07

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ENG, Joseph, Jr.
KING & SPALDING LLP.
1185 Avenue of the Americas
New York, NY 10036
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)

12 January 2010 (12.01.2010)

Applicant's or agent's file reference

REVA-00101WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2008/071350

International filing date (day/month/year)

23 July 2008 (23.07.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

STONE, Hongran Fan
c/o REVANCE THERAPEUTICS, INC.
2400 Bayshore Parkway
Suite 100
Mountain View, CA 94043
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

STONE, Hongran Fan
1799 Crocker Ave.
Menlo Park, California 94025
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Peretti Eliott

e-mail pt07.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 07

Facsimile No. +41 22 338 90 90

69

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2008/071350

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ENG, Joseph, Jr.
KING & SPALDING LLP.
1185 Avenue of the Americas
New York, NY 10036
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 10 December 2009 (10.12.2009)	
Applicant's or agent's file reference REVA-00101WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2008/071350	International filing date (day/month/year) 23 July 2008 (23.07.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address WAUGH, Jacob M. 34243 Tartarian Way Union City, CA 94587 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Panakal Joseph e-mail pt07.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 07
---	--

Facsimile No. +41 22 338 90 90

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/EAFLE7NG0

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 60/952,059 26/07/2007 US	(51) Int Cl: A61K 038/000 (71) Solicitante(s) REVANCE THERAPEUTICS, INC. (72) Inventor(es) HONGRAN FAN STONE JACOB M. WAUGH (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(35) Fecha límite inicio fase nacional: 26/02/2010 (36) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 28/07/2008 No. de solicitud PCT/US2008/071350	(37) Publicación internacional Fecha: 29/01/2009 N° publicación: WO 2009/015385
(54) Título: PÉPTIDO ANTIMICROBIANO, COMPOSICIONES, Y MÉTODOS DE USO	

Reivindicación(es):

- Reivindicación(es):**
- Una composición que consiste esencialmente de un péptido catiónico en una cantidad efectiva para actividad antimicrobiana, y un portador y/o diluyente farmacéuticamente o cosméticamente aceptable, en donde dicho péptido catiónico comprende por lo menos 50% de residuos Arg y Lys.
 - La composición de la reivindicación 1 en donde dicho péptido catiónico contiene un HIV-TAT, HIV-TAT inverso, o el derivado de los mismos.
 - La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde la composición se formula para administración tópica.
 - La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición contiene de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 20% del péptido catiónico.
 - La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición contiene de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 10% del péptido catiónico.
 - La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición tiene aproximadamente 0.5%, aproximadamente 1%, aproximadamente 5%, o aproximadamente 10% del péptido catiónico.
 - La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición es un limpiador o humectante efectivo contra el acné, que incluye acné originado por propionibacterium.
 - La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición es efectiva contra el pie de Atleta.
 - La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición es efectiva contra Onicomicosis.
 - La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la composición se formula como un lavado bucal o gel oral.
 - La composición de la reivindicación 10, en donde la composición es efectiva para evitar la caries y/o aliviar la enfermedad periodontica, y/o tratar herpes labial.
 - La composición de la reivindicación 10 o 11, en donde la composición contiene de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 20% del péptido catiónico.
 - La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la formulación es efectiva contra el herpes genital.
 - La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde la composición se formula como un pulverizador nasal.
 - La composición de la reivindicación 13, en donde la composición es efectiva contra la rinitis.
 - La composición de la reivindicación 13 o 14, en donde la composición contiene de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 20% del péptido catiónico.
 - La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde la composición se formula como gotas oculares.
 - La composición de la reivindicación 15, en donde la composición es efectiva contra conjuntivitis.
 - La composición de las reivindicaciones 16 o 17, en donde la composición contiene de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 20% del péptido catiónico.
 - La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde el péptido catiónico comprende por lo menos aproximadamente 75% de los residuos Arg y Lys.
 - La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde el péptido catiónico comprende por lo menos aproximadamente 80% de los residuos Arg y Lys.

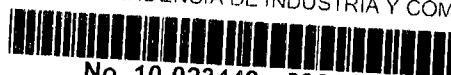
71

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 4.276
FECHA : ENERO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-023449-00000-0000

Fecha: 2010-02-26 16:09:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Ira. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 73

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	PAYEE	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	PAYEE DE BOGOTA	062754387	325671032	18/01/2010	67.454.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01 01	SOLICITUDES	
		*** CANCELACION REGISTRO MARCARIO POR	667.000.00
		TOTA :	667.000.00

SON: SEISCIENTOS SESENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

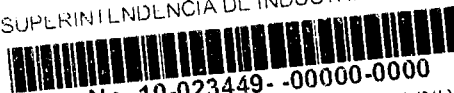
0010:18861-841-COS-0

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 7,900
FECHA : FEBRERO 1 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-023449-00000-0000

Fecha: 2010-02-26 16:09:02 Dep. 2020 DIR NULVASCR
Tra. 11 PATENTILYII Eve. 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios. 73

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325693432	01/02/2010	77,170,000.00

***** 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. _____

C010:15861-841-005-0

73

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 9,665
FECHA : FEBRERO 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-023449-00000-0000

Fecha: 2010-02-26 16:09:02 Dep. 2020 DIR NULVASOR
Tra. 11 PATENTE Y II Eje: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 73

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175529605	08/02/2010	37,065,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

C/0:15861-2A1-CC5-0



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐ 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,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

REFERENCIA	Radicación No.	10 23449
	Solicitud internacional	PCT/US2008/071350
	Fecha inicio fase nacional	26/02/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4296

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. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. 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)

3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

Continúa en la página siguiente...

Al contestar, favor indique el número de radicación consignado en el oficio

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CBN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5030070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia



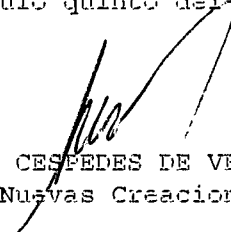
BICENTENARIO
1810-2010



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación No.: 10 23449

e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No. 10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 26 MAR. 2010
adpall