

2.F.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-31543

21 **EXPEDIENTE No**

54 **TITULO**

COMPOSICION Y METODO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

51 **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

D06M

71 **SOLICITANTE**

GMP ENDOTHERAPEUTICS, INC

DOMICILIO

FORT LAUDERDADE, FLORIDA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 **APODERADO**

JIMENA ESCOBAR URIBE

82 **BOGOTA, D C ,**

ABRIL 2 , 2004

202099

SS



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: GMP ENDOTHERAPEUTICS, INC.
Dirección: One East Broward Blvd.,
Suite 1701, Florida 33301
Nacionalidad o Domicilio: Fort Lauderdale,
Florida , Estados Unidos de América.
Lugar de Constitución : Delaware,
Estados Unidos de América.
Teléfono: Fax:
E-mail

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número

3
REPRESENTANTE
O AP DERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE
Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)
Teléfono: 6 162051/81 Fax: 6 161889
E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número 39.779.452 T.P.68.228

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER ANEXOS
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/32904 Fecha Octubre 15, 2002
Publicación Internacional No. WO 03/033808 A2 Fecha Abril 24, 2003
WO 03/033808 A3

6 TITULO (54) COMPOSICIÓN Y MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES.

7 Clasificación Internacional (51) D06M

8 Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

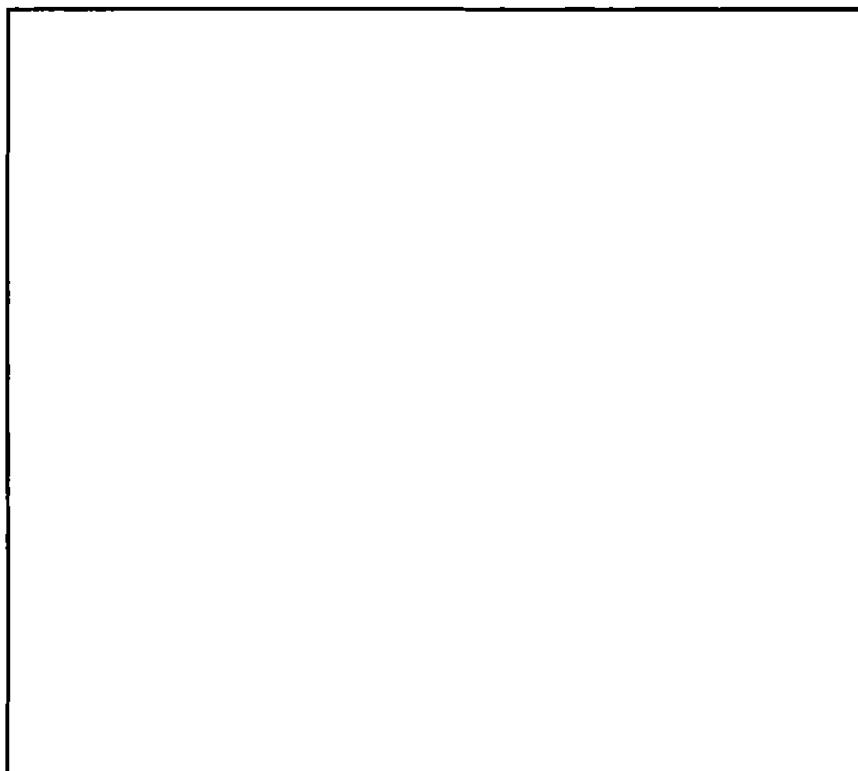
(32) Fecha
Octubre 16, 2001

(31) Número de Solicitud
60/329,330

9 Comprobante de pago N . 04 - 24.815 Fecha 25 de marzo, 2004

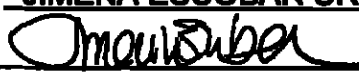
- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 12 X 12 .
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros * Notificación de la inscripción de un cambio.
* Dibujos

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 S ilcito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

2659/PCT

SUPERINTENDENCIA I CUREN.10
Radicacion : 04031543 00000000 Folios: 59
Fecha (HH): 2004-04-02 14:38:56
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAL
Dependencia: 2920 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 24,815
FECHA : MARZO 25 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6689742	25/03/2004	13,629,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS**INVENTORES**

- 1.) **VINIK, Aaron I.**
(40 Radar Street, #603 Norfolk, Virginia, 23510 Estados Unidos de América);
- 2.) **ROSENBERG, Lawrence**
(6507 Fern Road, Montreal Quebec H4V1E4, Canada);
- 3.) **PITTENGER, Gary**
(3701 Prince Andrew Lane, Virginia Beach, Virginia, 23452, Estados Unidos de América);
- 4.) **TAYLOR-FISHWICK, David**
(6117 Rolfe Avenue, Norfolk, Virginia, 23508 Estados Unidos de América);
- 5.) **SALEM, Michael**
(2100 North Ocean Blvd., Apt.904, Ft. Lauderdale, Florida, 33305 Estados Unidos de América);
- 6.) **MOHRLAND, Scott**
(10833 Blackhawk Street, Plantation, Florida, 33324 Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **GMP
ENDOTHERAPEUTICS, INC**, sociedad constituida
de conformidad con las leyes de Delaware, Estados
Unidos de América, domiciliada en One East Broward
Blvd., Suite 1701, Fort Lauderdale, Florida 33301,
Estados Unidos de América, el otorgamiento de Patente
para la invención titulada "COMPOSICIÓN Y
MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE LA
DIABETES".

Clase: D06M


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención comprende regímenes de dosificación y formulaciones de proteínas (INGAP) y el péptido INGAP asociados con la neogénesis de las células de los islotes. La formulación expuesta en la presente ha demostrado tener una estabilidad aceptable como composición farmacéutica. Además, dicha formulación es capaz de regenerar los islotes funcionales.

COMPOSICIÓN Y MÉTOD PARA EL TRATAMIENT DE LA DIABETES

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

La masa celular de los islotes pancreáticos se pierde en la diabetes mellitus tipo I, enfermedad en la que una reacción autoinmune progresiva destruye las células productoras de insulina β en forma selectiva. En la diabetes mellitus tipo II conocida como diabetes adulta y
10 que también se desarrolla en personas jóvenes con sobrepeso, es posible reducir la masa celular β en un 60% de lo normal. La cantidad de células β funcionales del páncreas es vital para el desarrollo y la manifestación de la diabetes. En la diabetes tipo I se reduce la masa celular β a menos del 2% de la normal. Aun en el caso de una resistencia grave a la insulina
15 como ocurre con la diabetes tipo II, el desarrollo de la diabetes solamente se produce si existe un incremento compensatorio inadecuado de la masa celular β . Por lo tanto, el desarrollo de cualquiera de estos dos tipos de diabetes graves puede ser considerado una falla del crecimiento celular adaptativo β y consecuentemente una deficiencia en la secreción de
20 insulina. La capacidad de estimular el crecimiento de los islotes y células β de las células precursoras, conocida como la neogénesis de los islotes, constituirá un enfoque atractivo y novedoso para mejorar la diabetes.

A través de una serie de experimentos se preparó un extracto pancreático, llamado ilotropina, el cual demostró estimular la neogénesis celular β de las células progenitoras existentes asociadas al sistema de conductos pancreáticos. Basado en la hipótesis de que la transformación celular del ducto pancreático que conduce a la neogénesis de los islotes depende de factores de crecimiento endógenos, genes y productos proteicos, se realizó una investigación para identificar el ingrediente activo de la ilotropina. Esta línea de investigación condujo al descubrimiento de un gen nuevo y su proteína asociada, la proteína asociada con la neogénesis insular (INGAP).

El péptido INGAP (INGAP¹⁰⁴⁻¹¹⁸), una secuencia de 15 aminoácidos contenida en los 175 aminoácidos de la INGAP, ha demostrado estimular la proliferación de las células de los conductos en hámsters. El péptido INGAP está compuesto por los aminoácidos 103-117 núm. de identificación de secuencia 2 de la patente de los EE.UU. 5,834,590 que se incorpora en la presente como referencia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención comprende regímenes de dosificación y formulaciones del péptido INGAP. La formulación expuesta en la presente ha demostrado tener estabilidad aceptable como agente farmacéutico y seguridad adecuada para los ensayos clínicos humanos. El

péptido INGAP preparado ha demostrado regenerar las células de islotes funcionales que mantienen los controles normales de retroalimentación.

Por lo tanto, uno de los objetivos de la presente invención es el de proporcionar una composición farmacéuticamente aceptable y estable de péptido INGAP de la neogénesis de los islotes de Langerhans.

Otro objetivo de la presente invención es suministrar métodos para tratar la diabetes en mamíferos.

Otro objetivo de la presente invención es suministrar métodos para el tratamiento del control fisiológico anormal de la glucosa en mamíferos.

Otro objetivo de la presente invención es suministrar métodos para aumentar la cantidad de células beta pancreáticas o islotes de Langerhans en mamíferos.

Otro objetivo de la presente invención es suministrar un método para tratar mamíferos que reciben transplantes de células de los islotes.

Otro objetivo de la presente invención es suministrar un método para inducir la diferenciación de células progenitoras pancreáticas.

Las partes relevantes de todos los documentos citados se incorporan en la presente como referencia; la mención de cualquier documento no debe interpretarse como admisión de que el mismo constituye una técnica anterior con respecto a la presente invención.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS Y LAS FIGURAS

La Figura 1 representa las células ARIP (una línea celular del ducto pancreático) tratadas con péptido INGAP en las que se puede
5 apreciar un incremento en la cantidad de células dependiente de la dosis.

La Figura 2 representa un incremento en la masa celular de los islotes luego de administrar INGAP en hámsters de Siria normales.

La Figura 3 representa la duración de la glucosa sanguínea luego de la administración del péptido INGAP o solución salina en ratones
10 C57BL/J6 diabéticos inducidos con estreptozotocina.

La Figura 4 muestra la distribución normal de insulina y glucagón en el páncreas de un ratón C57BL/J6 diabético inducido con estreptozotocina tratado con péptido INGAP.

La Figura 5 muestra que los péptidos INGAP estimulan la
15 expresión de PDX-1 en las células de la pared del conducto pancreático de ratones C57BL/J6.

La Figura 6 muestra una comparación de los páncreas tomados de ratones C57BL/J6 tratados con estreptozotocina seguido de tratamiento con INGAP.

20 La Figura 7 muestra un aumento en el porcentaje del área de tejido inmunorreactivo a la insulina en ratones normales tratados con péptido INGAP durante 31 días.

La Figura 8 muestra un incremento en el área de tejido inmunoreactivo a la insulina en perros normales tratados con péptido INGAP durante 34 días.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Glosario de términos

La siguiente es una lista de las definiciones de los términos utilizados en la presente.

- 10 Una sal "farmacéuticamente aceptable" es una sal catiónica formada por cualquier grupo ácido (por ejemplo, carboxilo) o una sal aniónica formada en cualquier grupo básico (por ejemplo, amino, alquilamino, dialquilamino, morfilino y lo similar) del compuesto de la invención. Dado que el péptido INGAP es zwitteriónico, es posible utilizar
- 15 cualquiera de los dos tipos de sales. En la técnica se conocen muchas de estas sales. Las sales catiónicas preferidas incluyen pero no se limitan a las sales de metales alcalinos (como sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (como magnesio y calcio) y sales orgánicas, como amonio. Las sales aniónicas preferidas incluyen haluros, sulfonatos, carboxilatos,
- 20 fosfatos y lo similar. Evidentemente se consideran en estas sales las de adición que pueden aportar un centro óptico, en donde anteriormente no había ninguno. Por ejemplo, se puede preparar una sal de tartrato quiral a partir de los compuestos de la invención y esta definición incluye tales

sales quirales. Las sales que se prevén son atóxicas en las cantidades administradas al paciente animal, mamífero o ser humano. Ejemplos de sales de adición ácidas apropiadas incluyen, en forma no limitante, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, hidrógenosulfato, acetato, trifluoroacetato, nitrato, citrato, fumarato, formato, estearato, succinato, maleato, malonato, adipato, glutarato, lactato, propionato, butirato, tartrato, metansulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluensulfonato, dodecil sulfato, ciclohexansulfamato y lo similar.

"Los ésteres biohidrolizables" son ésteres de compuestos de la invención, en donde el éster esencialmente no interfiere con la bioactividad de compuesto o el éster se convierte en huésped para producir un compuesto activo. Muchos de dichos ésteres son bien conocidos en la industria, como se describe en la patente de los EE.UU. núm. 4,783,443 otorgada a Johnston y Mobashery el 8 de noviembre de 1988. Dichos ésteres incluyen ésteres alquilo de bajo peso molecular, ésteres aciloxilato de bajo peso molecular (como ésteres de acetoximetil, acetoxietil, amino carboniloximetil, pivaloilo oximetil y pivaloilo xietil), lactonil ésteres (como ftalidil ésteres y tioftalidil ésteres), ésteres alcoxiaciloxialquilo de bajo peso molecular (como los ésteres de metoxycarboniloximetilo, etoxycarboniloxietil e isopropoxycarboniloxietil), ésteres de alcoxialquilo, ésteres de colina y ésteres de alquilacilaminoalquilo (como los ésteres de acetamidometilo).

El término "tratamiento" como se utiliza en la presente, se refiere a que la administración de un compuesto de la presente invención es capaz de por lo menos mitigar una enfermedad asociada con la regulación fisiológica anormal de glucosa en un individuo, preferentemente en un mamífero, y con mayor preferencia en seres humanos. Por lo tanto, el término "tratamiento" incluye: la prevención de un trastorno mediado por la regulación fisiológica anormal de glucosa en un sujeto, en particular cuando dicho sujeto tiene una predisposición a contraer la enfermedad pero aún no se le ha diagnosticado; la inhibición de un trastorno mediado por la regulación fisiológica anormal de glucosa; o aliviar o revertir un trastorno mediado por la regulación fisiológica anormal de la glucosa. En cuanto a los métodos presentes dirigidos a prevenir los trastornos mediados por la regulación fisiológica anormal de glucosa, se entiende que el término "prevenir" no requiere que el estado de la enfermedad se bloquee por completo (diccionario Webster's ninth collegiate). Más bien, como se utiliza en la presente, el término "prevenir" se refiere a la habilidad del técnico experimentado para identificar una población susceptible a los trastornos mediados por la regulación fisiológica anormal de la glucosa de manera que se puedan administrar los compuestos de la presente invención antes de que se manifiesten los trastornos mediados por la regulación fisiológica anormal de la glucosa. El término no implica que se pueda evitar por completo el estado de la enfermedad. La población en riesgo de sufrir trastornos mediados por la regulación fisiológica anormal

de la glucosa (por ejemplo, diabetes tipo I y II), es aquella con una predisposición genética a la diabetes como lo indica la historia familiar de la enfermedad. Otros factores de riesgo incluyen la obesidad o la dieta.

5 **Elaboración y estabilidad**

El péptido INGAP es una secuencia de 15 aminoácidos formada por aminoácidos los número 104 a 118 contenidos en los 175 aminoácidos propios de INGAP. Si bien el péptido INGAP se puede sintetizar por cualquier método conocido en la industria, el método preferido es la síntesis de fase sólida de 9-fluorenilmetoxycarbonilo (F-moc). El péptido INGAP preferido es el péptido INGAP en forma de sal farmacéuticamente aceptable, preferentemente sal de acetato. La formación de sales de péptidos es bien conocida en la técnica. La síntesis de F-moc se describe en la patente de los EE.UU. número 4,108,846. El F-moc utiliza la piperidina para segmentar el metoxycarbonilo (moc) y el ácido trifluoroacético (TFA) para separar el péptido de la resina. La INGAP elaborada de conformidad con este proceso se puede purificar por medio de la cromatografía preparativa de HPLC.

El péptido INGAP tiene la siguiente secuencia de aminoácidos:

NH₂-Ile-Gly-Leu-His-Asp-Pro-Ser-His-Gly-Thr-Leu-Pro-Asn-Gly-Ser-

CARBOXILO (núm. de identificación de secuencia: 3)

El péptido INGAP tiene la fórmula química $C_{64}H_{100}N_{20}O_{22}$, un peso molecular de 1501.6 ± 1 Daltons y una rotación específica de -103.2° en 1% de o ácido acético.

La estructura del péptido INGAP se confirma a través del
5 análisis de aminoácido en el que la molécula del péptido INGAP es hidrolizada en sus aminoácidos constituyentes. Los aminoácidos se cuantifican y aparecen en la proporción molar correcta en base a su estructura molecular. Es posible determinar la masa molecular del péptido utilizando la espectrometría de masa por electrospray, la cual debe coincidir
10 con la masa teórica calculada de la molécula (1501.6 ± 1 unidad de masa).

Si se desea verificar que la molécula sintética es bioactiva, es posible utilizar un bioensayo para confirmar la actividad. Se utilizan en el ensayo las células ARIP, una línea celular del conducto pancreático de rata, que se obtiene de ATCC (Manassas, VA). Las células se colocan en
15 una placa de cultivo de 96 pozos a 10,000 células/pozo y se cultivan durante 24 horas en un medio esencial mínimo de Dulbecco (DMEM) que contiene el 10% de suero bovino fetal. A las 24 horas, el medio se reemplaza por DMEM sin suero. Los pozos duplicado se tratan con dosis variables (0 , 10^{-3} y 10^{-5} g/ml) de péptidos INGAP. A las 21 horas, el medio
20 se suplementa con solución etiquetada de bromodeoxiuridina (BrdU) de un estuche ELISA de proliferación de células de BrdU (Roche Molecular Biochemicals) y se cultiva durante tres horas más. A las 24 horas las células se secan a 60°C durante 60 minutos, se fijan y se desnaturalizan.

Luego se exponen a anticuerpo de BrdU durante 90 minutos y se desarrolla durante 15 minutos de conformidad con las instrucciones del estuche. Se cuantifica el etiquetado de BrdU en un contador múltiple Wallac Victor 1420. Los resultados se comparan contra una curva estándar de células cultivadas en la misma placa sembradas a densidades de 100 a 20,000 células por pozo. Como se muestra en la Figura 1, cuando se utiliza este ensayo se produce un aumento de 1.6 en el recuento de células comparado con los controles en cultivos tratados con 0.1 µg/ml de péptido INGAP.

10

Estabilidad del péptido INGAP a granel

La estabilidad se determina comparando varios parámetros, incluyendo en forma no limitante el grado de pureza, porcentaje total de impurezas, porcentaje de impurezas individuales (como se determina por el HPLC u otro método cuantitativo adecuado), apariencia y contenido de agua de la muestra. Es posible utilizar un método HPLC para determinar cualquier incremento en los niveles de productos de degradación en relación con el nivel de péptido INGAP. Las muestras de péptido INGAP (tanto la solución como el polvo liofilizado) son almacenadas a diferentes temperaturas, en presencia o ausencia de humedad, en viales claros u oscuros. La degradación en diferentes condiciones de almacenamiento puede aumentar las impurezas y reducir el contenido de péptido INGAP. Es deseable que la preparación de la muestra tenga una pureza mayor al

80%, preferentemente mayor al 90%, con mayor preferencia mayor al 95% y con la máxima preferencia mayor al 97%.

El péptido INGAP en forma de polvo liofilizado, es estable en diferentes condiciones de almacenamiento. La pureza del péptido INGAP se mantiene bajo dichas condiciones y la de los productos de degradación es inferior a los niveles aceptables. El almacenamiento adicional de hasta seis meses, no causa una degradación notoria del péptido INGAP.

Composiciones

Otro aspecto relacionado con esta invención son las composiciones que comprenden: (a) una cantidad segura y eficaz de un péptido de la presente invención; y (b) un portador farmacéuticamente aceptable. Se utilizan las técnicas convencionales de formulación farmacéutica tales como las descritas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pa., última edición.

El término "cantidad segura y eficaz" se refiere a la cantidad de un péptido de la invención suficiente para inducir en forma significativa una modificación positiva en la condición a ser tratada, pero que sea lo suficientemente baja para evitar efectos colaterales graves (como toxicidad, irritación o respuesta alérgica) en un animal, preferentemente un mamífero y con mayor preferencia un ser humano que lo necesite de manera que corresponda a una relación riesgo beneficio razonable cuando se utiliza de conformidad con esta invención. La "cantidad segura y eficaz"

obviamente variará con factores como la condición particular que se trata, la condición física del sujeto, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (de existir alguna), la forma de dosificación específica a utilizar, el portador empleado, la solubilidad del péptido en el mismo y el régimen de dosificación deseado para la composición. Un experto en la técnica puede utilizar la siguiente bibliografía para determinar una "cantidad segura y eficaz" de conformidad con la presente invención.

Spilker B.: *Guide to Clinical Studies and Developing Protocols*, Raven Press Books, Ltd., New York, 1984, págs. 7-13, 54-60; Spilker B.: *Guide to Clinical Trials*, Raven Press, Ltd., New York, 1991, págs. 93-101; Craig C. y R. Stitzel editores: *Modern Pharmacology*, 2d ed., Little, Brown and Co., Boston, 1986, págs. 127-33; T. Speight, editor: *Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 3d ed., Williams and Wilkins, Baltimore, 1987, págs. 50-56; R. Tallarida, Raffa and P. McGonigle: *Principles in General Pharmacology*, Springer-Verlag, New York, 1988, págs. 18-20.

El péptido de la invención se disuelve o se suspende en un amortiguador farmacéuticamente aceptable. El amortiguador en el que se disuelve el péptido puede afectar el pH, la solubilidad y por ello la biodisponibilidad del péptido. La selección del amortiguador varia dependiendo de la composición del péptido, la vía de administración y el grado de solubilidad del péptido deseado, la vida media del mismo en un medio fisiológico, el pH y la capacidad de regulación del fluido fisiológico.

El pH de un amortiguador preferido se acerca al valor pK_a del péptido o puede depender del medio fisiológico en el que se producirá el péptido. Los tampones adecuados incluyen en forma no limitante fosfato, acetato, carbonato, bicarbonato, glicina, citrato, imidazol y otros. Un amortiguador
5 particularmente preferido es el de acetato.

Además del presente péptido, las composiciones de la presente invención contendrán uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. El término "portador farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en la presente, se refiere a una o más sustancias encapsulantes o
10 diluyentes compatibles de carga sólida o líquida adecuados para ser administrados a un animal, preferentemente a un mamífero y con mayor preferencia a un ser humano. El término "compatible", como se utiliza en la presente, se refiere a que los componentes de la composición pueden ser mezclados con el péptido de la invención y entre sí, de tal forma que no
15 exista interacción que reduzca en forma importante la eficacia farmacéutica de la composición en situaciones de uso normales. Ciertamente los portadores farmacéuticamente aceptables deben tener una pureza suficientemente elevada y una toxicidad suficientemente baja para poder ser administrados al animal, de preferencia al mamífero, con mayor
20 preferencia al ser humano a tratar.

La elección de los portadores farmacéuticamente aceptables a ser utilizados junto con el presente compuesto se determinará básicamente dependiendo de la forma de administración del péptido. Si el

presente péptido debe ser inyectado, el portador preferido farmacéuticamente aceptable se prepara estéril, con un agente de suspensión coloidal compatible con la sangre.

En particular, los portadores farmacéuticamente aceptables para su administración sistémica incluyen azúcares, almidones, celulosa y sus derivados, malta, gelatina, talco, sulfato de calcio, aceites vegetales, aceites sintéticos, polioles, ácido algínico, soluciones amortiguadas con fosfato, emulsionantes, solución salina isotónica y agua libre de pirógenos. Los portadores preferidos para la administración parenteral incluyen polipropilenglicol, oleato de etilo, pirrolidona, etanol y aceite de ajonjolí. De preferencia, el portador farmacéuticamente aceptable en las composiciones para la administración parenteral comprende al menos aproximadamente 90% en peso de la composición total.

Las composiciones de esta invención se suministran de preferencia en forma de dosificación unitaria. Como se utiliza aquí, una "forma de dosificación unitaria" es una composición de esta invención que contiene una cantidad de péptido INGAP adecuado para administrar a un animal, de preferencia a un mamífero, con mayor preferencia a un ser humano, en una sola dosis según la buena práctica médica. Estas composiciones preferentemente contienen aproximadamente 0.1mg (miligramos) a 300mg y con mayor preferencia aproximadamente 5mg a 150mg de péptido INGAP. Es posible cambiar la frecuencia del tratamiento con la composición de la invención para alcanzar el bolo

deseado y evitar los efectos colaterales. Por ello, ningún ejemplo de plan de tratamiento incluye el tratamiento diario, semanal, bi semanal, mensual y combinaciones de los mismos. Alternativamente, la composición de la invención se puede administrar como infusión continua.

5 Las composiciones de esta invención se pueden presentar en una variedad de formas, adecuadas por ejemplo, para la administración por vía oral, tópica, nasal o parenteral. Dependiendo de la vía de administración en particular que se desea, se pueden utilizar una variedad de portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la
10 industria. Estos incluyen cargas, diluyentes, hidrótopos, agentes de superficie activa y sustancias encapsulantes sólidas o líquidas. Se pueden incluir materiales activos opcionales que no interfieran de manera sustancial con la actividad del péptido INGAP. La cantidad de portador empleado junto con el péptido INGAP es suficiente para suministrar una
15 cantidad práctica de material de administración por dosis unitaria de péptido INGAP. Las técnicas y composiciones para elaborar formas de dosificación útiles en los métodos de la presente invención se describen en la siguiente bibliografía: *Modern Pharmaceutics*, Capítulo 9 y 10 (Banker & Rhodes, editores, 1979); Lieberman y col.: *Pharmaceutical dosage Forms: Tablets* (1981); y Ansel: *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms* 2a.
20 edición (1976).

Formulación de péptido INGAP

Una formulación preferida de un péptido de INGAP es la preparación de una solución inyectable utilizando la cantidad de agua estéril y cloruro de sodio necesaria para regular la tonicidad y elaborada en
5 cuatro concentraciones: 0, 7.5, 30 y 120mg/0.5ml/vial. También se puede utilizar la cantidad necesaria de ácido clorhídrico e hidróxido de sodio para regular el pH al nivel preferido. Es posible preparar concentraciones adicionales diluyendo las materias primas de concentraciones más altas en una solución salina isotónica. El diluyente no afecta la potencia biológica
10 del péptido INGAP.

En consecuencia, una formulación preparada de péptido INGAP es estable dentro del intervalo de pH de 4 a 6 cuando se la almacena a 5°C y se envasa en recipientes oscuros o claros. Se observa, sin embargo, cierta degradación cuando se almacena la composición a
15 25°C. La degradación se torna más evidente para la composición con pH de 6 en lugar de pH de 4.5. El péptido INGAP es aparentemente más estable cuando se lo almacena por debajo de los 8°C y por debajo de un pH de 6.

EJEMPLO 1: Solución inyectable de péptido INGAP

Se prepara una solución de 120mg de péptido INGAP con las siguientes especificaciones:

Cuadro 1

Parámetro	Especificaciones
Apariencia	Solución incolora clara
Ensayo	Cada vial contiene 90.0 % a 110.0% de péptido INGAP
Impurezas	Cada impureza: 1.0%. Total de impurezas: 3.0%
pH	4.0 a 5.0
Endotoxinas bacterianas	NMT 2.92EU/mg
Esterilidad	Cumple con USP

EJEMPLO 2: Administración de péptido INGAP en hámsters normales.

5 Se realizó un estudio del péptido INGAP para determinar sus efectos en la formación de islotes en hámsters normales. Se administraron 5mg/kg (25mg/m²) de péptido INGAP por vía IP diariamente durante 4 semanas y se evaluó la masa celular β a los 10 y 30 días. El tratamiento con péptido INGAP resultó en un aumento significativo de la

10 cantidad de islotes comparado con los animales tratados con placebo (Figura 2). El efecto de neogénesis de los islotes se manifestó por la producción de más insulina y un aumento en la cantidad de islotes del páncreas. Las células recién formadas β aparecieron en la pared y en los conductos pancreáticos. Estas células insulinopositivas fueron el resultado

15 de la diferenciación de células epiteliales de los conductos y el crecimiento celular de los islotes y su apariencia fue proporcional a la dosis y duración del tratamiento con péptido INGAP. Durante períodos de tratamiento más prolongados, estas células migraban de los conductos y formaban islotes en el parénquima del páncreas. Luego de 10 días consecutivos de la

20 administración de péptidos INGAP, se produjo un aumento del 30% en la

cantidad de islotes y a los 30 días se duplicó la cantidad de islotes en los tejidos en forma consistente con las observaciones anteriores, utilizando ilotropina, rINGAP y envoltura celofán en modelos animales.

5 EJEMPLO 3: Estudios de eficacia In vivo

Los ratones C57BL/6J se transformaron en diabéticos con STZ (35mg/kg/día x 5 días) y se dividieron en dos grupos de control de cuatro animales cada uno, uno tratado con péptidos INGAP (250µg dos veces al día) y el otro con solución salina. En los cuatro animales tratados con péptidos INGAP las concentraciones de glucosa sanguínea fueron restauradas a los niveles normales, mientras que los animales tratados con solución salina permanecieron hiperglicémicos (Figura 3). Luego de 39 días, se suspendió la dosificación y la observación adicional una vez finalizado el estudio demostró una durabilidad del efecto de 48 días. La evaluación histopatológica de los animales tratados con péptidos INGAP demostró la presencia de islotes de ocurrencia normal y áreas de nuevas formaciones de islotes, incluyendo un complemento y distribución normal de las células de secreción de insulina y glucagón (figuras 4 y 6). La apariencia de las células productoras de glucagón juega un papel mayor en la defensa contra la hipoglicemia. Esta característica de neogénesis de los islotes inducida por péptido INGAP podría ayudar a revertir el control contraregulatorio de hipoglicemia relacionado con un tratamiento de la diabetes extremadamente estricto. No se observó hipoglicemia en ninguno

de los animales tratados con péptidos INGAP. En animales de control tratados con solución salina no se observó una nueva formación de islotes. La administración de péptidos INGAP indujo a la transdiferenciación de las células de los conductos evidenciada por las células que expresaron el

5 factor de transcripción PDX-1 (Figura 5). Los islotes en los animales diabéticos STZ tratados con solución salina estaban necróticos y revelaron una infiltración considerable de células inflamatorias. En los animales tratados con péptidos INGAP, la inflamación se redujo notablemente y los islotes parecían sanos (Figura 6).

10 La Figura 4 representa las características inmunocitoquímicas del páncreas de los ratones C57BL/6J tratados primero con estreptozotocina y luego con péptidos INGAP. El panel superior izquierdo representa un islote aún asociado al segmento del epitelio del conducto teñido con anticuerpos anti-insulina, lo cual demuestra la presencia y

15 distribución normal de la proteína de insulina. El panel inferior izquierdo muestra al mismo islote manchado con una mezcla de anticuerpos antiglucagón y anti-somatostatina exhibiendo también una distribución normal de estas proteínas celulares insulares en la misma región manto-islotes. El panel superior derecho representa un islote recién formado que

20 brota de un conducto teñido con HE. El panel inferior derecho muestra una célula insulinopositiva en la pared del conducto.

EJEMPLO 4: Estudio de 31 días en ratones (dosificación repetida)

Se realizó un estudio toxicológico de dosificaciones repetidas con inyección diaria de péptido de INGAP a 0, 2, 20 y 100mg/kg/día durante 31 días. En el estudio se asignaron cuatro grupos de tratamiento de 10 machos y 10 hembras y dos grupos de animales en recuperación (5 machos y 5 hembras). Se recolectó sangre al final del estudio y se realizaron necropsias para observaciones macroscópicas y microscópicas. Se evaluaron los niveles de suero y patología en aproximadamente la mitad de los animales de cada grupo. Se pesaron los órganos seleccionados (cerebro, suprarrenales, corazón, riñón, hígado, pulmón, páncreas y bazo) y se calculó su peso relativo. Se extrajo una sección del páncreas y se congeló en nitrógeno líquido para evaluar su contenido de insulina y las secciones de tejido pancreático se sometieron a exámenes microscópicos independientes. Los animales en recuperación fueron sacrificados 28 días después de suspender la dosis. Se evaluaron diferentes parámetros para estudios adicionales y hallazgos potencialmente anormales relacionados con el medicamento para determinar la reproducibilidad e importancia clínica potencial.

La administración de péptido INGAP por inyección IM durante 31 días consecutivos, no produjo efectos adversos relacionados con la dosis cuando se evaluaron al suspender la dosis y durante los 28 posteriores al tratamiento. Se observó un sitio de irritación en los machos y hembras con frecuencia incrementada a dosis más altas; sin embargo,

esto no fue observado en animales en recuperación tratados con las mismas dosis demostrando la reversibilidad de la irritación. La hematopoyesis extramedular en el bazo se detectó en un animal macho a altas dosis en el día 31 del estudio. No se observó evidencia microscópica de la infiltración de células inflamatorias, edema, necrosis o atrofia. La observación sobresaliente fue el aumento en la cantidad de pequeños islotes asociados al conducto y entre el tejido acinar. Los niveles de suero de péptido INGAP dos horas después de la administración de la dosis durante 31 días consecutivos se encontraban por debajo de los límites cuantitativos. La actividad farmacológica medida por incremento en el área del tejido insulino positivo se observó en estos animales (Figura 7). Los resultados sugieren que no existen niveles de efectos adversos (NOAEL) mayores a los 100mg/kg en ratones CD-1 con 31 días de dosificación.

EJEMPLO 5: Estudio de 34 días en perros (dosificación repetida)

Un estudio toxicológico de dosificaciones repetidas se realizó en perros beagle durante 34 días con inyección diaria de péptido INGAP a 0, 0.5, 1.5 y 10mg/kg/día. Se obtuvo tejido pancreático para la cuantificación de masa celular β por la inmunohistoquímica de animales sacrificados el día 34 al finalizar el tratamiento y de animales en recuperación sacrificados a los 25 días de finalizado el tratamiento. La masa celular pancreática β se incrementó luego de la administración del péptido INGAP (ver Figura 8). Estos resultados indican que las

inyecciones IM de péptidos de INGAP en el intervalo de dosis estudiado alcanza una respuesta biológicamente importante en perros beagle normales. Además, una revisión a fondo de las secciones del tejido pancreático no registró cambios como, edema, infiltración celular
5 inflamatoria, necrosis o atrofia.

EJEMPLO 6: Estudios clínicos en seres humanos

Las dosis generalmente se basan en los resultados de eficacia y estudios de seguridad en animales. En el tratamiento para la
10 diabetes mellitus tipo I y II se presentan como ejemplo dos dosis de péptidos INGAP: 7.5mg (0.125mg/kg o 4.625mg/m² para un paciente de 60kg) y 120mg (1.6mg/kg o 74mg/m² para un paciente de 60kg). Se evalúan los siguientes parámetros para establecer la eficacia del tratamiento con péptidos INGAP.

- 15 1. Se reducen los niveles de glucosa en ayunas a >35mg/dl mientras que se mantiene la dosis total de insulina.
2. Se reducen las dosis de insulina en un 25% mientras se mantienen los niveles de glucosa en ayunas
20 dentro del rango normal conforme al criterio de la American Diabetes Association (ADA).
3. Se obtiene un aumento en los niveles de péptido C >1ng/ml en ayunas. Se obtiene un aumento en los

niveles de péptido C de >2ng/ml en respuesta al Sustacal® (Boost®).

Cada paciente se asigna aleatoriamente para la administración de una inyección intramuscular de péptido INGAP. Luego de evaluar los datos de eficacia y seguridad, los pacientes pueden recibir tantas inyecciones de péptidos INGAP como lo indique su médico.

El siguiente cuadro representa un resumen de una lista parcial de evaluaciones en pacientes tratados con péptidos INGAP o placebo.

10

Cuadro 2: Programa de evaluaciones

<i>Procedimiento</i> Días de consulta	Exploración	Valores Iniciales	Período de tratamiento Días 1 - 34						Seguimiento Días 35 a 63 ± 2			
			1	7	14	21	28	34	42	49	56	63
Examen físico	X	X						X				X
Signos Vitales	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pruebas de laboratorio clínico	X	X		X	X	X	X	X				X
Plasma PK para péptido INGAP		X	X	X	X	X	X	X	X			

Péptido C estimulado

15

Las pruebas de péptido C estimulado se realizan por la mañana luego de un período de ayuno de 10 horas. Dichas pruebas solamente se realizan si la glucosa del paciente en ayunas se encuentra entre 80 y 250mg/dl. Los pacientes pueden tomar sus medicaciones para la diabetes durante la tarde anterior a la prueba pero no deberán tomarlas

durante la mañana de la prueba hasta que esta haya concluido. Las muestras de sangre para la determinación del péptido C se extraen inmediatamente antes de la ingestión de Boost® y a las 0.5, 2 y 4 horas después de la ingestión. El Boost® se administra por ingestión. Los
5 pacientes se consideran insulino-deficientes si su péptido C en ayunas es <1.0ng/ml y su valor máximo de péptido C estimulado es <2.0ng/ml.

Como resultado del tratamiento, los pacientes que reciben péptido INGAP revelan una mayor tolerancia al azúcar, una reducción del nivel de glucosa en ayunas, una reducción en la dosis de insulina
10 requerida, un incremento en el nivel de péptido C en ayunas y un incremento en el nivel de péptido C en respuesta a Boost®. Los pacientes tratados con placebo no exhiben dichas mejoras.

A menos que se indique de cualquier otra forma, todas las cifras que incluyen cantidades, porcentajes porciones y proporciones están
15 modificados por la palabra "aproximadamente" y no pretenden indicar dígitos significativos.

A menos que se indique de cualquier otra forma, los artículos "un/una" y "el/la" significan "un/una o más".

Si bien se han ilustrado y descrito modalidades particulares
20 de la presente invención, será evidente para los experimentados en la industria que pueden hacerse diversos cambios y modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención. Se ha pretendido, por

consiguiente, abarcar en las reivindicaciones anexas todos los cambios y modificaciones dentro del alcance de la invención.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido con por lo menos 15 aminoácidos consecutivos de una proteína asociada a la neogénesis de los islotes de mamíferos de ocurrencia natural, caracterizada además porque la secuencia de aminoácidos corresponde al núm. de identificación de secuencia 1, 2 o 3 y fragmentos
- 10 de éstos con un pH de entre 4 y 6 aproximadamente.
2. Una composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada porque la composición es un polvo o una sustancia liofilizada.
3. La composición farmacéutica de conformidad con
- 15 cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque tiene un pH de aproximadamente entre 4 y 5.
4. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el polipéptido se selecciona del grupo formado por ésteres, sales y mezclas
- 20 farmacéuticamente aceptables de los mismos.
5. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende aproximadamente 0.1mg a 300mg de polipéptido.

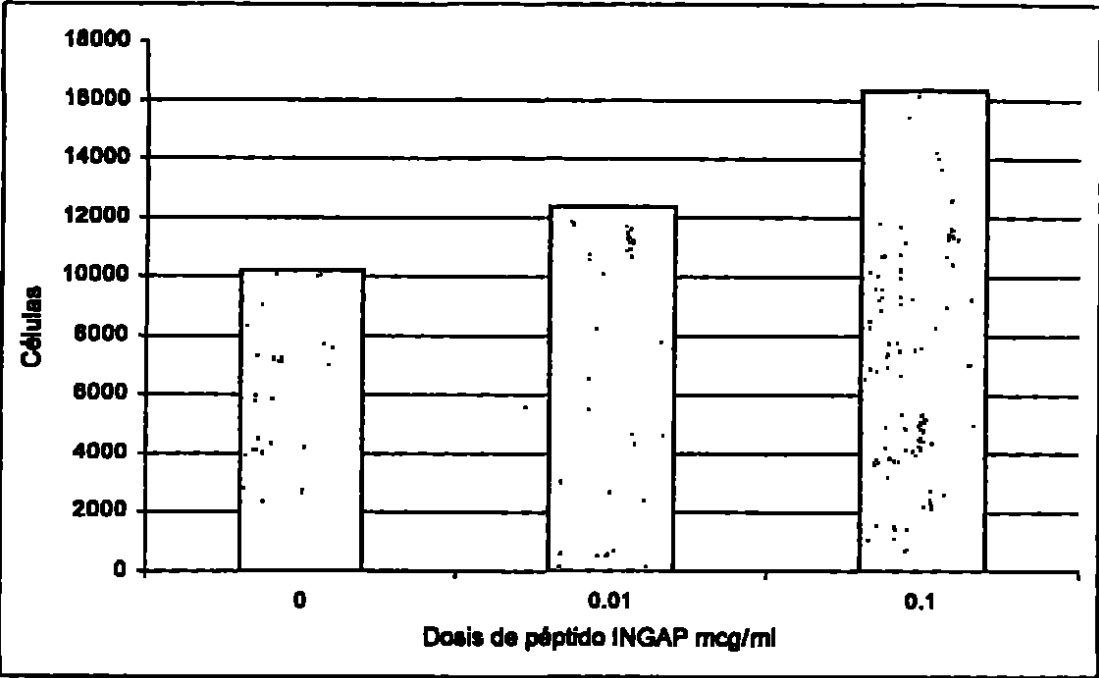
6. El uso de una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la elaboración de un medicamento para tratar la diabetes en seres humanos u otros mamíferos.

5 7. El uso de una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la elaboración de un medicamento para regenerar los islotes de Langerhans, células pancreáticas beta o establecer una regulación fisiológica normal de la glucosa en un mamífero.

10 8. El uso de una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la administración se realiza a una frecuencia seleccionada del grupo formado por infusiones diarias, dos o tres veces al día, semanales, dos veces por semana, mensuales, continuas y
15 combinaciones de éstos regímenes.

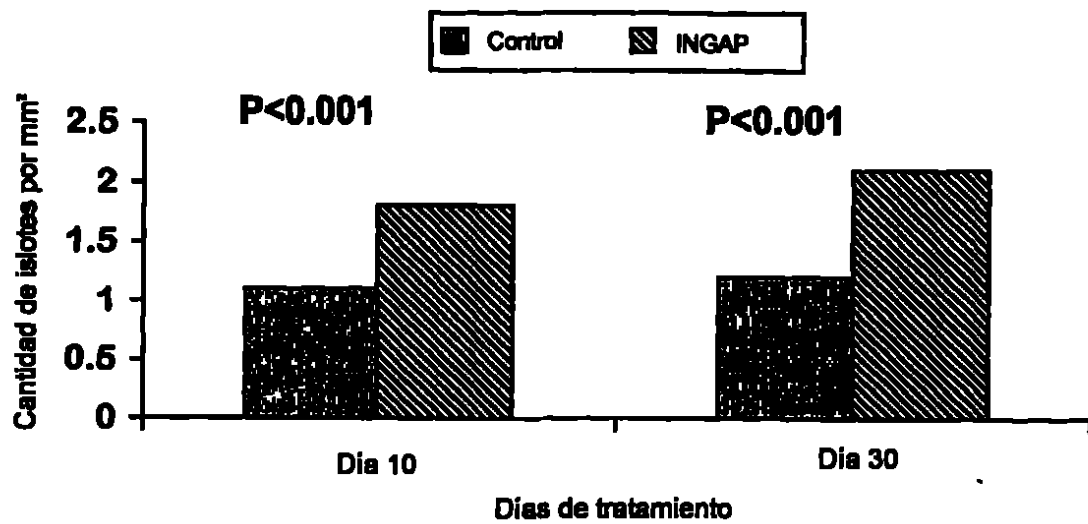
9. Un estuche para utilizar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende:

- a. la composición farmacéutica de la Reivindicación 1; e
- b. instrucciones de uso.



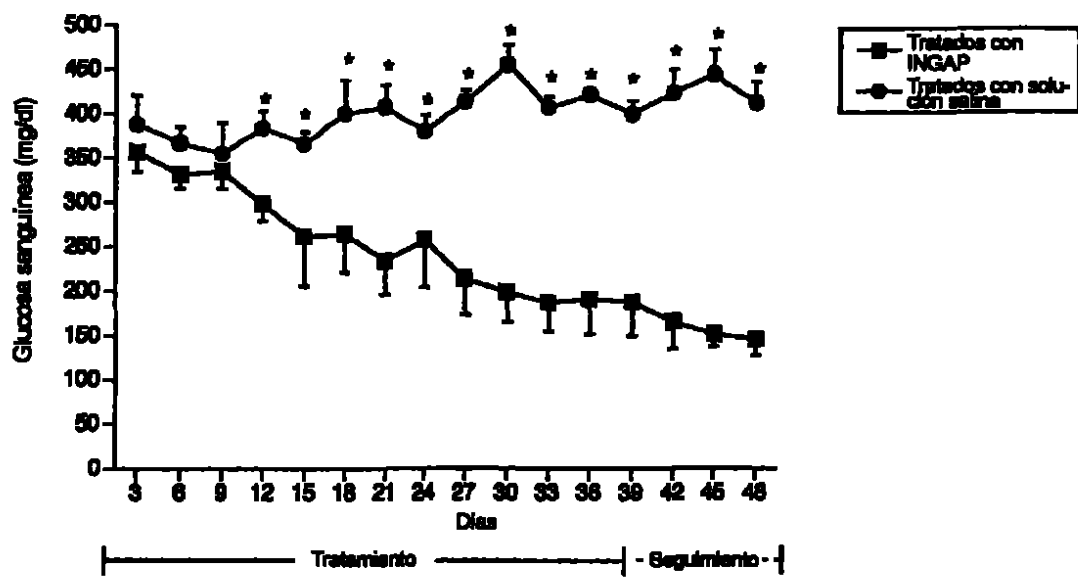
Las células ARIP tratadas con péptido INGAP (una línea celular del conducto pancreático de la rata) muestran un aumento en la cantidad de células dependi-

Fig. 1



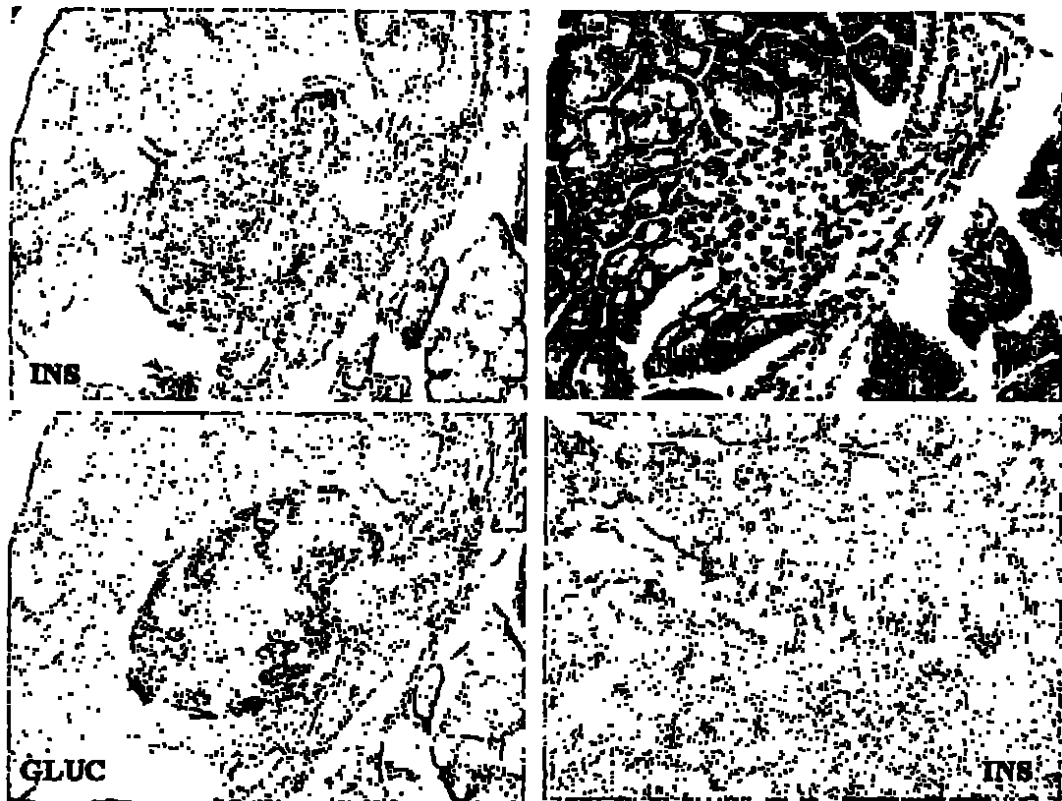
Aumento en la masa celular endócrina del páncreas con el péptido INGAP. Se trataron hámsters de Siria normales con solución salina (control) o péptido INGAP por vía IP durante 10 ó 30 días. Se determinó la cantidad de islotes/mm² con un sistema morfométrico asistido por computadora utilizando el software Image-pro Plus.

Fig.2



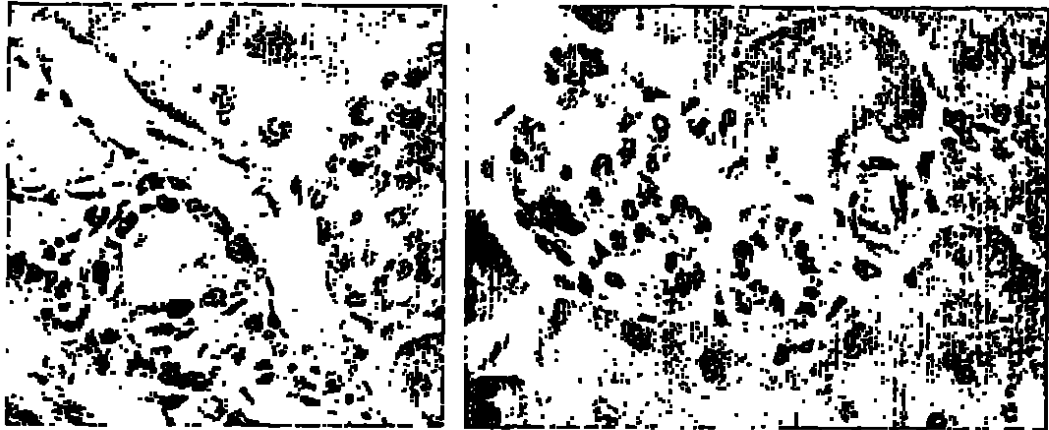
Duración de la glucosa en sangre luego de la inyección de 250 µg/kg de péptido INGAP dos veces al día o solución salina durante 39 días administrada a ratones C57BL/6J que contrajeron diabetes experimental mediante el uso del régimen de inyecciones múltiples de estreptozotocina a dosis baja. Se midieron los niveles de glucosa sanguínea cada tres días. Se realizó el seguimiento de animales durante nueve días luego de discontinuar las inyecciones de péptidos de INGAP y se demostró la persistencia del efecto del tratamiento. * P<0.025 comparado con animales tratados con solución salina.

Fig.3



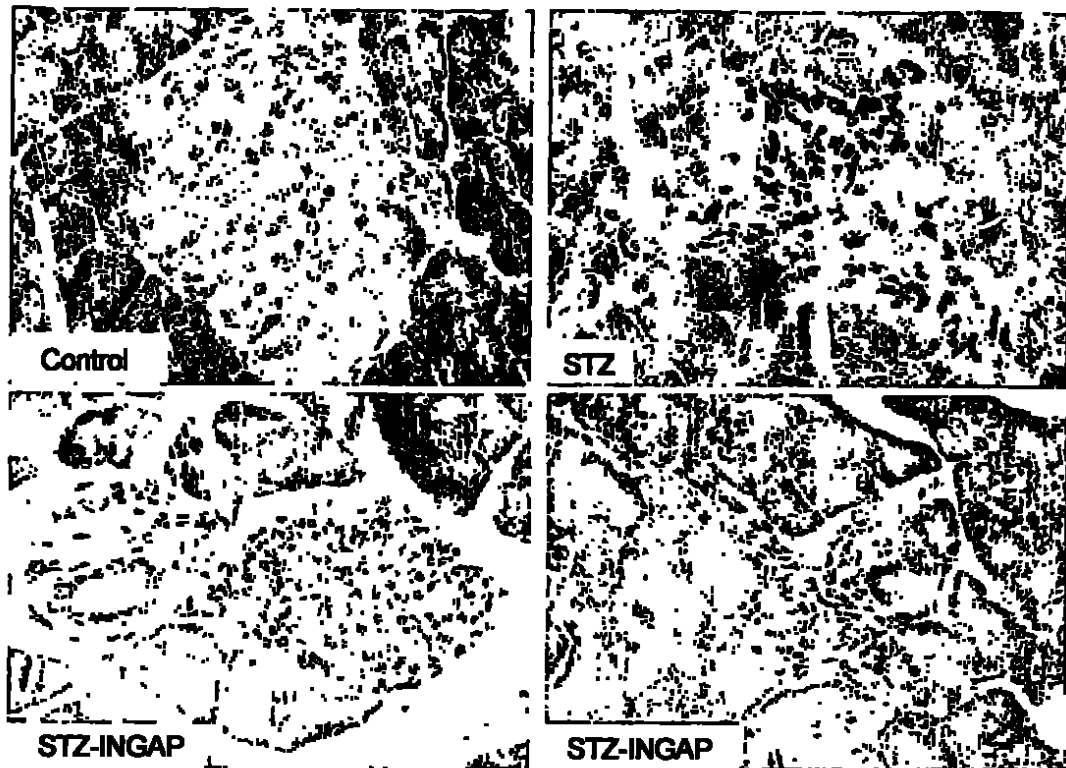
Características inmunocitoquímicas del páncreas de ratones C57BL/6J que contraerón diabetes inducida mediante la administración de estreptozotocina tratados con INGAP. El panel superior izquierdo representa un islote aún asociado al segmento del epitelio del conducto teñido con anticuerpos anti-insulina, lo cual demuestra una presencia y distribución normal de la proteína de la insulina. El panel inferior izquierdo presenta el mismo islote teñido con una mezcla de anticuerpos anti-glucagón anti-somatostatina que también demuestran una distribución normal de las proteínas celulares insulares en la región manto-islotes. El panel superior derecho representa un islote recién formado que brota de un conducto teñido con HE. El panel inferior derecho muestra una célula insulínopositiva en la pared del conducto.

Fig.4



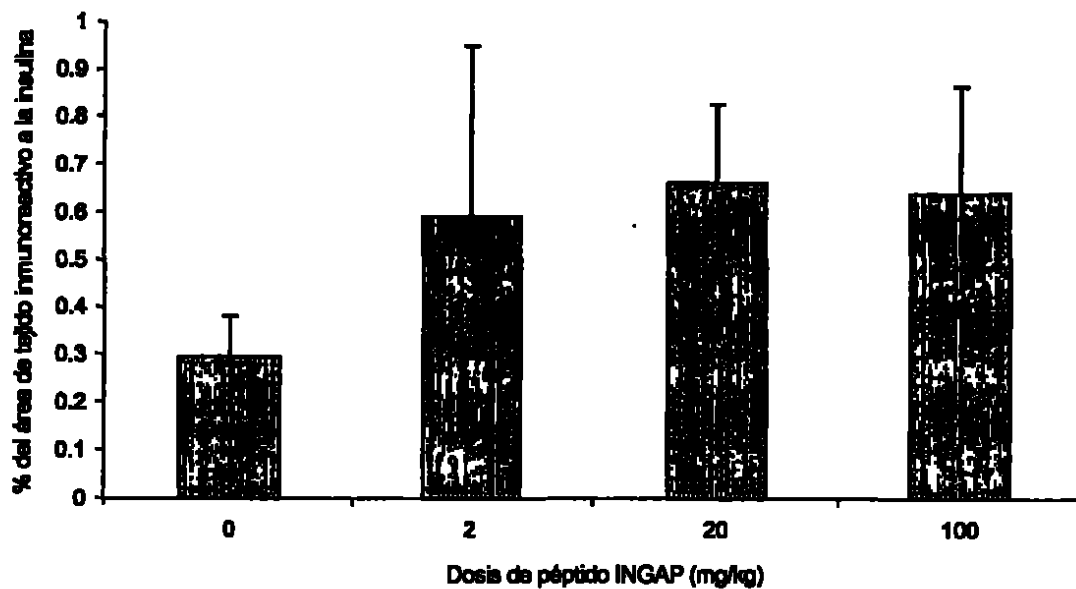
El péptido INGAP estimula la expresión PDX-1 en los conductos pancreáticos de ratones C57B/6J. El panel de la derecha es una segunda área de inmunoreactividad PDX-1 en asociación con la neogénesis celular de los islotes. El material teñido de oscuro tiene la apariencia de células PDX-1 en la pared del conducto.

Fig.5



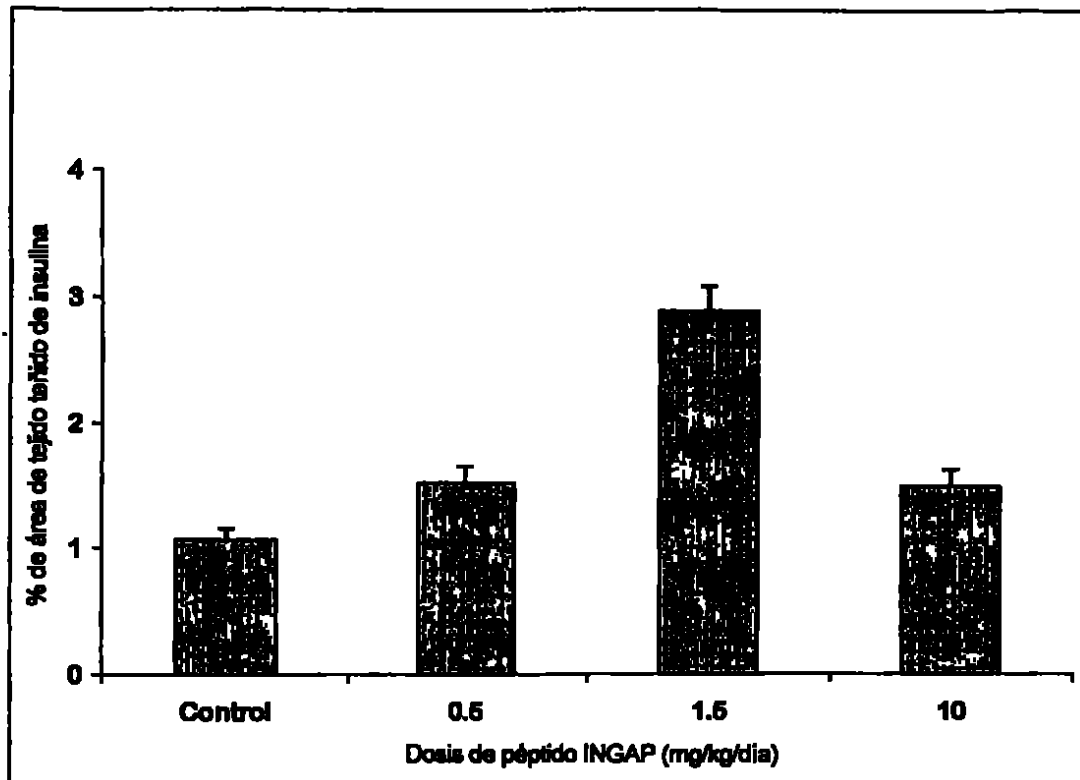
Características histológicas del páncreas de ratones C57B/6J tratados con estreptozotocina. El panel inferior derecho (STZ-INGAP) muestra el páncreas de un animal tratado con péptido INGAP con un área de neogénesis celular en los islotes que se observa como células que brotan de un conducto intra-lobulillar adyacente. El panel inferior izquierdo (STZ-INGAP) es un islote normal que aparece en el páncreas de un animal tratado con péptido INGAP. El panel superior derecho (STZ) muestra el páncreas de un animal tratado con solución salina que presenta un islote necrótico con infiltración de células inflamatorias característica de la insulinitis. El panel superior izquierdo (Control) muestra el páncreas de un ratón de control de la misma edad con la apariencia histológica de un islote normal para su comparación. Se observa que INGAP restaura la histología de los islotes a lo normal.

Fig.6



Área de tejido inmunoreactivo en ratones normales tratados con péptidos INGAP durante 31 días. Los datos representan la media $\pm$ SEM. El porcentaje de área transversal teñida para detectar insulina se determinó con un microscopio Olympus (150 x) y un software de análisis de imágenes (Image Pro Plus versión 4.0 de Media Cybernetics).

Fig.7



Los efectos de la inyección diaria de péptido de INGAP en perros durante 34 días en el área de células pancreáticas que se transformaron en insulínopositivas por medio del tñido inmunohistoquímico. Los datos corresponden a la media $\pm$ SEM. El porcentaje de área transversal teñida para detectar insulina se determinó con un microscopio Olympus (150 x) y un software de análisis de imágenes (Image Pro Plus versión 4.0 de Media Cybernetics).

Fig.8

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 April 2003 (24.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/033808 A2

(51) International Patent Classification⁷: D06M

(21) International Application Number: PCT/US02/32904

(22) International Filing Date: 15 October 2002 (15.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
60/329,330 16 October 2001 (16.10.2001) US

(71) Applicant: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY¹
[US/US]; One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH
45202 (US).

(72) Inventors: VINIK, Aaron¹; 40 Radar Street, #603,
Norfolk, VA 23510 (US). ROSENBERG, Lawrence;
16307 Fern Road, Montreal, Quebec H4V1B4 (CA).
PITTENGER, Gary; 3701 Prince Andrew Lane, Virginia
Beach, VA 23452 (US). TAYLOR-FISHWICK, David;
6117 Rolfe Avenue, Norfolk, VA 23508 (US). SALEM,
Michael; 2100 North Ocean Boulevard, Apt. 904, Ft.
Lauderdale, FL 33305 (US). MOHRLAND, Scott; 10833
Blackhawk Street, Plantation, FL 33324 (US).

(74) Agents: REED, T., David et al.; The Procter & Gamble
Company, 6110 Center Hill Road, Cincinnati, OH 45224
(US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (uti-
lity model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, ~~CO~~, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (uti-
lity model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE
(utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GH,
GM, GN, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD,
SH, SG, SI, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: COMPOSITION AND METHOD FOR TREATING DIABETES

(57) Abstract: The present invention comprises dosing regimens and formulations of islet cell neogenesis associated protein (IN-
GAP) and INGAP Peptide. The formulation disclosed herein is shown have acceptable stability as a pharmaceutical composition.
Further, the formulation is able to regenerate functional islets

WO 03/033808 A2

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 April 2003 (24.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/033808 A2

(51) International Patent Classification: D06M

(21) International Application Number: PCT/US02/32904

(22) International Filing Date: 15 October 2002 (15.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/329,330 16 October 2001 (16.10.2001) US

(71) Applicant: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
(US/US); One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH
45202 (US).

(72) Inventors: VINIK, Aaron, L.; 40 Radar Street, #603,
Norfolk, VA 23510 (US). ROSENBERG, Lawrence;
16507 Fern Road, Montreal, Quebec H4V1E4 (CA).
PITTINGER, Gary; 3701 Prince Andrew Lane, Virginia
Beach, VA 23452 (US). TAYLOR-FISHWICK, David;
6117 Rolfs Avenue, Norfolk, VA 23508 (US). SALEH,
Michael; 2100 North Ocean Boulevard, Apt. 904, Ft.
Lauderdale, FL 33305 (US). MOHRLAND, Scott; 10833
Blackhawk Street, Plantation, FL 33324 (US).

(74) Agents: REED, T., David et al.; The Procter & Gamble
Company, 6110 Center Hill Road, Cincinnati, OH 45224
(US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (utility model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE (utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GH, GI, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR),
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: COMPOSITION AND METHOD FOR TREATING DIABETES

(57) Abstract: The present invention comprises dosing regimens and formulations of islet cell neogenesis associated protein (INGAP) and INGAP Peptide. The formulation disclosed herein is shown have acceptable stability as a pharmaceutical composition. Further, the formulation is able to regenerate functional islets

WO 03/033808 A2

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 April 2003 (24.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/033808 A3

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 38/17
- (21) International Application Number: PCT/US02/32904
- (22) International Filing Date: 15 October 2002 (15 10 2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/329,330 16 October 2001 (16.10 2001) US
- (71) Applicant: GMP ENDOTHERAPEUTICS, INC.
[US/US], One East Broward Boulevard Suite 1701, Fort
Lauderdale, FL 33301 (US).
- (72) Inventors: VINIK, Aaron, L., 40 Radar Street, #603,
Norfolk, VA 23510 (US). ROSENBERG, Lawrence;
16507 Fern Road, Montreal, Québec H4V1B4 (CA).
PITTINGER, Gary; 3701 Prince Andrew Lane, Virginia
Beach, VA 23452 (US). TAYLOR-FISHWICK, David;
6117 Rolfe Avenue, Norfolk, VA 23508 (US). SALEM,
Michael, 2100 North Ocean Boulevard, Apt. 904, Ft.
Lauderdale, FL 33305 (US). MOHRLAND, Scott, 10833
Blackhawk Street, Plantation, FL 33324 (US).
- (74) Agents: REED, T., David et al.; The Procter & Gamble
Company, 6110 Center Hill Road, Cincinnati, OH 45224
(US).

- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (util-
ity model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CI, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (util-
ity model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE
(utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:
— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
18 September 2003

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette

WO 03/033808 A3

(54) Title: COMPOSITION AND METHOD FOR TREATING DIABETES

(57) Abstract: The present invention comprises dosing regimens and formulations of islet cell neogenesis associated protein (IN-
GAP) and INGAP Peptide. The formulation disclosed herein is shown have acceptable stability as a pharmaceutical composition.
Further, the formulation is able to regenerate functional islets

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K38/17

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

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K C07K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RAFAELOFF RONIT ET AL: "Cloning and sequencing of the pancreatic islet neogenesis associated protein (INGAP) gene and its expression in islet neogenesis in hamsters" JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, NEW YORK, NY, US, vol. 99, no. 9, 1997, pages 2100-2109, XP002173530 ISSN: 0021-9738 page 2104, right-hand column, paragraph 3 -page 2105, left-hand column, paragraph 1 page 2106, right-hand column, paragraph 1 page 2107, left-hand column, paragraph 1 -/-	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.**Special categories of cited documents:**

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubt 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 June 2003

Date of mailing of the international search report

25/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-3040, Tx 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Charles, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No
PCT/US 02/32904

45

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X,P	TAM J ET AL: "Islet-Neogenesis-Associated Protein Enhances Neurite Outgrowth from DRG Neurons" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 291, 1 March 2002 (2002-03-01), pages 649-654, XP002226504 ISSN: 0006-291X page 649, right-hand column, paragraph 2 page 653, left-hand column, paragraph 1 page 653, right-hand column, paragraph 1	1-6,8,9
X,P	US 2002/127624 A1 (TAYLOR-FISHWICK DAVID A ET AL) 12 September 2002 (2002-09-12) page 1, line R - line 9; claims 24,31,38 page 2, right-hand column, paragraph 1 page 3, left-hand column, paragraph 5 - paragraph 6	1-5
A	WO 96 26215 A (UNIV MCGILL ;EASTERN VIRGINIA MEDICAL SCHOOL (US)) 29 August 1996 (1996-08-29) cited in the application page 6, paragraph 5; claims 1,41-43,80,92 page 14, paragraph 1	1,6,7,9

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-9 (partially)

Present claims 1-9 relate to a compound defined by reference to a desirable characteristic or property, namely a polypeptide having at least fifteen consecutive amino acids of a naturally occurring mammalian islet neogenesis associated protein (INGAP).

The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the compound mentioned in the description at pages 2 (lines 5-8), and 5 (lines 8-20). Reference is made to sequence # 3.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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.: 1-9 (partially)
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No
PCT/US 02/32904

48

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 2002127624	A1	12-09-2002	WO	02056028 A2	18-07-2002
WO 9626215	A	29-08-1996	US	5834590 A	10-11-1998
			AU	708499 B2	05-08-1999
			AU	4914996 A	11-09-1996
			CA	2213610 A1	29-08-1996
			EP	0815129 A1	07-01-1998
			JP	11500907 T	26-01-1999
			WO	9626215 A1	29-08-1996
			US	5840531 A	24-11-1998

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED
JUN 26 2003P & G Patent Division
International ITC

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
Attn. Reed, David T.
6110 Center Hill Road
Cincinnati, OH 45224
UNITED STATES OF AMERICANOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATIONAL Grogan
CL Hout

(PCT Rule 44.1)

H. Dammert / F

Date of mailing
(day/month/year)

25/06/2003

Applicant's or agent's file reference

9016#LS/PH

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US 02/ 32904

International filing date
(day/month/year)

15/10/2002

Applicant

GMP ENDOTHERAPEUTICS, INC.

- 1.
- ☒
- The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

- 2.
- ☐
- The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

- 3.
- ☐
- With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 30 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority

European Patent Office, P.B. 6818 Patentplan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Joëlle Gerber

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 9016#LS/MH	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 02/ 32904	International filing date (day/month/year) 15/10/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 16/10/2001
Applicant GMP ENDOTHERAPEUTICS, INC.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☒ contained in the international application in written form.

☒ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K38/17

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

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K C07K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RAFAELOFF RONIT ET AL: "Cloning and sequencing of the pancreatic islet neogenesis associated protein (INGAP) gene and its expression in islet neogenesis in hamsters" JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, NEW YORK, NY, US, vol. 99, no. 9, 1997, pages 2100-2109, XP002173530 ISSN: 0021-9738 page 2104, right-hand column, paragraph 3 -page 2105, left-hand column, paragraph 1 page 2106, right-hand column, paragraph 1 page 2107, left-hand column, paragraph 1 -/-	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.*** Special categories of cited documents:****"A"** document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance**"E"** earlier document but published on or after the international filing date**"L"** document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)**"O"** document relating 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.**"A"** document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 June 2003

Date of mailing of the international search report

25/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patenkasse 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 051 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Charles, D

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	TAM J ET AL: "Islet-Neogenesis-Associated Protein Enhances Neurite Outgrowth from DRG Neurons" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 291, 1 March 2002 (2002-03-01), pages 649-654, XP002226504 ISSN: 0006-291X page 649, right-hand column, paragraph 2 page 653, left-hand column, paragraph 1 page 653, right-hand column, paragraph 1	1-6,8,9
X,P	US 2002/127624 A1 (TAYLOR-FISHWICK DAVID A ET AL) 12 September 2002 (2002-09-12) page 1, line 8 - line 9; claims 24,31,38 page 2, right-hand column, paragraph 1 page 3, left-hand column, paragraph 5 - paragraph 6	1-5
A	WO 96 26215 A (UNIV MCGILL ;EASTERN VIRGINIA MEDICAL SCHOOL (US)) 29 August 1996 (1996-08-29) cited in the application page 6, paragraph 5; claims 1,41-43,80,92 page 14, paragraph 1	1,6,7,9

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box 1.2

Claims Nos.: 1-9 (partially)

Present claims 1-9 relate to a compound defined by reference to a desirable characteristic or property, namely a polypeptide having at least fifteen consecutive amino acids of a naturally occurring mammalian islet neogenesis associated protein (INGAP).

The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the compound mentioned in the description at pages 2 (lines 5-8), and 5 (lines 8-20). Reference is made to sequence # 3.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/32904

54

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 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.: 1-9 (partially)
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/32904

55

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 2002127624	A1	12-09-2002	WO	02056028 A2	18-07-2002
WO 9626215	A	29-08-1996	US	5834590 A	10-11-1998
			AU	708499 B2	05-08-1999
			AU	4914996 A	11-09-1996
			CA	2213610 A1	29-08-1996
			EP	0815129 A1	07-01-1998
			JP	11500907 T	26-01-1999
			WO	9626215 A1	29-08-1996
			US	5840531 A	24-11-1998

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

REED, David T.
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
6110 Center Hill Road
Cincinnati, OH 45224
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Reg. letter

Date of mailing
(day/month/year)

24/09/2003

Applicant's or agent's file reference

9016 L /MH

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US 02/ 32904

International filing date (day/month/year)

15/10/2002

Priority date (day/month/year)

16/10/2001

Applicant

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/

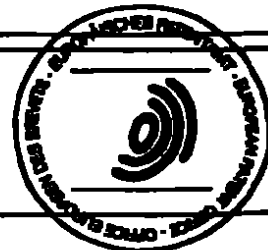


European Patent Office
D-80598 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 opma d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

LODOLO F

Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 9016 L /MH	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US 02/ 32904	International filing date (day/month/year) 15/10/2002	Priority date (day/month/year) 16/10/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K38/17		
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY		

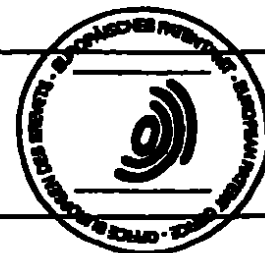
- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 12/05/2003	Date of completion of this report 19/09/2003
Name and mailing address of the IPBA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer FLETCHER A S Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.PCT/US 02/ 32904

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

Copy for the designated Office (DO/EP)
PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US02/32904

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

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

To:

REED, T., David
The Procter & Gamble Company
6110 Center Hill Road
Cincinnati, OH 45224
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 20 mai 2003 (20.05.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 9016#LS/MH	
International application No. PCT/US02/32904	International filing date (day/month/year) 15 octobre 2002 (15.10.02)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative	
Name and Address THE PROCTER & GAMBLE COMPANY One Procter & Gamble Plaza Cincinnati, OH 45202 United States of America	State of Nationality US
	State of Residence US
	Telephone No. 513-634-0794
	Facsimile No. 513-634-0819
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 GMP ENDOTHERAPEUTICS, INC. One East Broward Boulevard Suite 1701 Fort Lauderdale, FL 33301 United States of America	State of Nationality US
	State of Residence US
	Telephone No. 513-634-0794
	Facsimile No. 513-634-0819
3. Further observations, if necessary:	
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned ☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.87.20	Authorized officer Lucia T.-PALUMBO (Fax 338-87-20) Telephone No. (41-22) 338 8871
--	--

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 April 2003 (24.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/033808 A2

- (31) International Patent Classification¹: D06M

(21) International Application Number: PCT/US02/32904

(22) International Filing Date: 15 October 2002 (15.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/329,130 16 October 2001 (16.10.2001) US

(71) Applicant: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
[US/US]; One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US).

(72) Inventors: VINIK, Aaron, L.; 40 Radar Street, #603, Norfolk, VA 23510 (US). ROSENBERG, Lawrence; 16307 Fern Road, Montreal, Quebec H4V1B4 (CA). PITTENGER, Gary; 3701 Prince Andrew Lane, Virginia Beach, VA 23452 (US). TAYLOR-FISHWICK, David; 6117 Rolf/Avenue, Norfolk, VA 23508 (US). SALEM, Michael; 2100 North Ocean Boulevard, Apt. 904, Ft. Lauderdale, FL 33305 (US). MOERLAND, Scott; 10833 Blackhawk Street, Plantation, FL 33324 (US).

(74) Agents: REED, T. David et al.; The Procter & Gamble Company, 6110 Center Hill Road, Cincinnati, OH 45224 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (utility model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE (utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BI, CR, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/033808 A2

(54) Title: COMPOSITION AND METHOD FOR TREATING DIABETES

(57) Abstract: The present invention comprises dosing regimens and formulations of islet cell neogenesis associated protein (INGAP) and INGAP Peptide. The formulation disclosed herein is shown have acceptable stability as a pharmaceutical composition. Further, the formulation is able to regenerate functional islets

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO RADICADOR

- | | | |
|---|-----|-----|
| - Indicación de que se solicita la concesión de una patente. | () | () |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. | () | () |
| - Descripción de la invención. | () | () |
| - Diligencias de ver estos pertinentes | () | () |
| - Comprobante de Pago de las tasas establecidas | () | () |

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- | | | |
|---|-----|-----|
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial | () | () |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. | () | () |
| - Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño | () | () |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas | () | () |

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

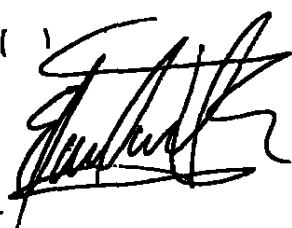
ESQUEMA DE TRAZADO ()

- | | | |
|--|-----|-----|
| - Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado | () | () |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. | () | () |
| - Representación gráfica del esquema de trazado | () | () |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas | () | () |

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

Firma Responsable:



Fecha:

SUPERINTENDENCIA DE INTELIGENCIA
 Radicación : 04831543 00000000 Folios 59
 Fecha CREO: 2004-04-02 14:28:56
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



62

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JIMENA ESCOBAR URIBE

Oficio N° 05216

ASUNTO:	Solicitante	GMP ENDOTHERAPEUTICS, INC.
	Radicación N°	04-31543
	Solicitud internacional	PCT/US02/32904
	Fecha inicio fase nacional	16/05/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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:

- ❑ 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. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ❑ 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.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 JUN 2004.

202080

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia