

BT



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-54339

21. EXPEDIENTE N°.

54. TÍTULO "AGENTES DE ALIVIO DEL DOLOR"

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 39/04

71. SOLICITANTE HELPERBY THERAPEUTICS LIMITED

DOMICILIO YORKSHIRE, INGLATERRA - REINO UNIDO

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 3 JUN 2005

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Radicación: 85054339 80036888 Folios: 53
 Fecha (MD): 2005-06-03 16:46:53
 Trámite: 011 PCT-PATENT 376 FASE PCT 411 PRESENTA
 Dependencia: 2020 DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 08-06-2005

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **HELPERBY THERAPEUTICS LIMITED**

Dirección: 22/24 Park Street, Selby North Yorkshire, Inglaterra - Reino Unido.

Nacionalidad o Domicilio: Yorkshire, Inglaterra - Reino Unido.

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3284270 Fax: 6089701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 6089701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **Coates Anthony Robert Milnes.**

Dirección: Department of Medical Microbiology, St. George's Hospital Medical School, Cranmer Terrace, London SW17 0RE.

Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2003/004774

Fecha: 05/11/03

Publicación Internacional No. WO 2004/041304 A2

Fecha: 21/05/04

⑥

Título (54)

"AGENTES DE ALIVIO DEL DOLOR "

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 39/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

GB

08/11/02

0228105.5

⑨

Comprobante de Pago No. 05 - 38.074

Fecha: 24-05-05

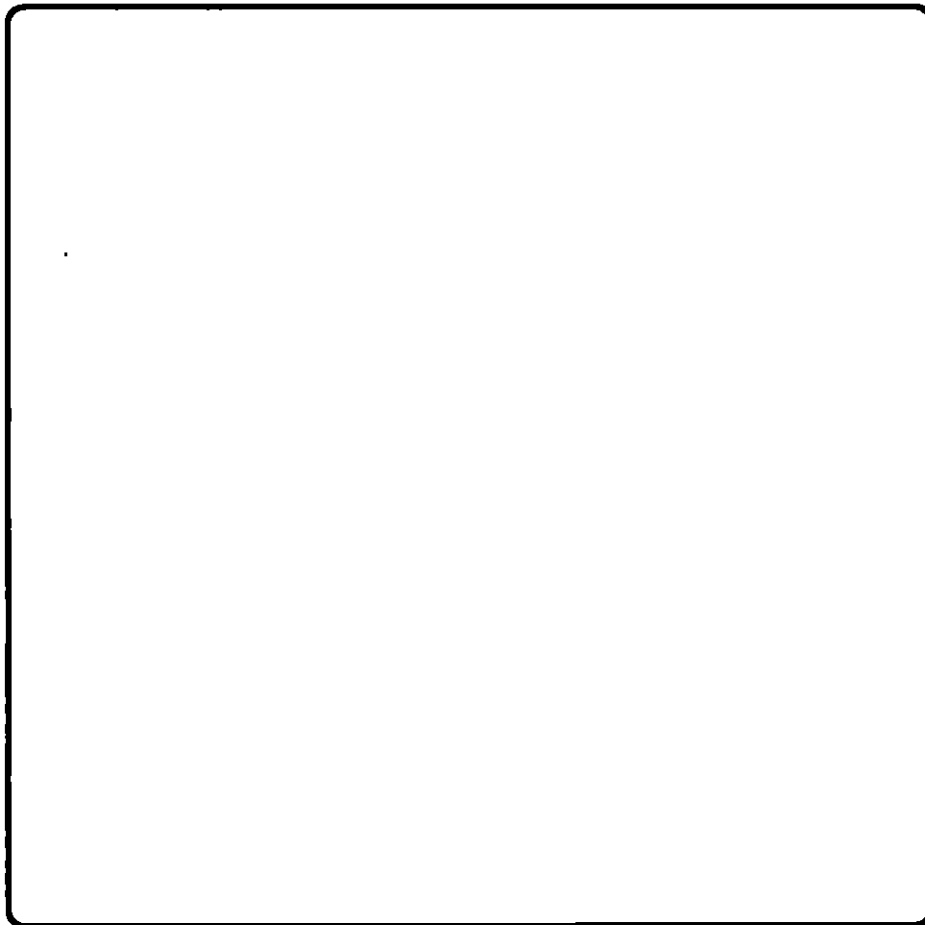
10

ANEXOS

- ☒ 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.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ 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 del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional con su traducción y Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Código : 00000000
Fecha (ANY): 2005-05/23 16:46:09
Trámite : 011 27-PADEM 378 FASE MACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 52

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 38,074
FECHA : MAYO 24 DE 2005

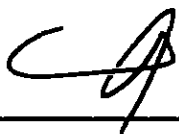
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37737041	24/05/2005	2,922,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

Extracto publicus;
Folio 3

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente HELT/P28724APC	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/GB 03/04774	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 05/11/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 08/11/2002
Solicitante HELPERBY THERAPEUTICS LIMITED		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 5 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☒ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☒ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☒ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☒ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

4

☒ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

Folios 4 y 5 tarjetas

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/GB 03/04774**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Ítem 1 de la primera hoja)**

Este informe de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque la reivindicaciones 26-28, están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/ la composición.
2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 1-28 (todas en parte)

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
ver INFORMACION ADICIONAL hoja PCT/ISA/210
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Ítem 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
1-10, 45-81 (parcialmente), 11-16, 22-24, 27, 28, 82-91(completamente)
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

INFORMACION ADICIONAL QUE CONTINUA DE PCT/ISA/210

Continuación de la Casilla I.2

Reivindicaciones No. 1-28 (todas en parte)

Las reivindicaciones presentes 1-28 (todas en parte) se relacionan con el uso de un compuesto definido con referencia a una característica o propiedad deseada, a saber un polipéptido de choque al calor, un polipéptido de choque al calor de chaperonina, un polipéptido de choque al calor derivado de bacteria, un polipéptido de choque al calor derivado de Micobacteria, un polipéptido de choque al calor derivado de mycobacterium tuberculosis, o sus respectivas secuencias de codificación de ácido nucleico.

Las reivindicaciones cubren todos los compuestos que tienen esta característica o propiedad, mientras que la solicitud provee soporte dentro del significado del Artículo 6 PCT y/o la revelación dentro del significado del Artículo 5 PCT solamente para un número muy limitado de tales compuestos. En el caso presente, las reivindicaciones carecen tanto de soporte, y la solicitud carece tanto de revelación, que es imposible una búsqueda significativa de la totalidad del alcance reivindicado. Independiente del razonamiento anterior, las reivindicaciones también carecen de claridad (Artículo 6 PCT). Se hace un intento para definir los compuestos mediante la referencia de un resultado a ser alcanzado. De nuevo, esta falta de claridad en el caso presente es tal que hace imposible una búsqueda significativa de la totalidad del alcance reivindicado. En consecuencia se ha realizado la búsqueda para aquellas partes de las reivindicaciones que parecen estar claras, soportadas y reveladas, a saber, partes que están relacionadas con los compuestos MT cpn 60.1 (Fig. 1), MT cpn 60.2 (Fig. 2) y MT cpn 10 (Figura 3), como se definieron en las reivindicaciones 6(i) y 7(i), la descripción en la página 4, línea 25 a página 5, línea 12, y los ejemplos 2-4.

Se llama la atención del solicitante al hecho que las reivindicaciones, o partes de las reivindicaciones, que se relacionan con invenciones con respecto de las cuales se no ha establecido reporte de búsqueda internacional, no necesitan ser sometidas a un examen preliminar internacional (Regla 66.1(e) PCT). Se le advierte al solicitante que la política de EPO cuando actúa como una Autoridad de Examen Preliminar Internacional normalmente no es realizar un examen preliminar sobre una material que no ha sido buscada. Este es el caso independientemente si las reivindicaciones están o no enmendadas siguiendo el recibo del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 03/04774

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 A61K38/16 A61K48/00 A61P25/04

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 A61K C07K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

Dato WPI, EPO-Interno, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 02/40037 A (ST GEORGE S ENTPR LTD; COATES ANTHONY ROBERT MILNES (GB)) 23 de Mayo de 2002 (2002-05-23) reivindicaciones; figura 1	1-28
A	B. HENDERSON y sus col.: "chaperones moleculares y enfermedades" INFLAMMATION RESEARCH vol. 45, No. 4, 1996, páginas 155-158, XP008030411 todo el documento	1-28

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

7 de Mayo de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

18/05/2004

Nombre y dirección del correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Ryckebosch, A

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 03/04744

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0240037 A	23-05-2002	AU 1511702 A	27-05-2002
		AU 1512302 A	27-05-2002
		AU 2381702 A	27-05-2002
		CA 2429894 A1	23-05-2002
		CA 2429897 A1	23-05-2002
		EP 1333840 A2	13-08-2003
		EP 1333841 A2	13-08-2003
		WO 0240517 A2	23-05-2002
		WO 0240037 A2	23-05-2002
		WO 0240038 A2	23-05-2002
		GB 2389852 A	24-12-2003
		GB 2390366 A	07-01-2004

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference HELT/P28724PC	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/GB 03/04774	International filing date (day/month/year) 05/11/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 08/11/2002
Applicant HELPERBY THERAPEUTICS LIMITED		

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 5 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 38.2(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.

4
☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB 03/04774

9

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:

Although claims 26-28 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1-28 (all in part)
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.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-28 (all in part)

Present claims 1-28 (all in part) relate to the use of a compound defined by reference to a desirable characteristic or property, namely a heat shock polypeptide, a chaperonin heat shock polypeptide, a bacterium-derived heat shock polypeptide, a Mycobacterium-derived heat shock polypeptide, a Mycobacterium tuberculosis-derived heat shock polypeptide or their respective encoding nucleic acid sequences.

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 compounds 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 compounds MT cpn 60.1 (Fig. 1), MT cpn 60.2 (Fig. 2) and MT cpn 10 (Fig. 3) as defined in claims 6(1) and 7(1), the description page 4, line 25 to page 5, line 12 and the examples 2-4.

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/GB 03/04774

(1)

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K38/16 A61K48/00 A61P25/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
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)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/40037 A (ST GEORGE S ENTPR LTD ;COATES ANTHONY ROBERT MILNES (GB)) 23 May 2002 (2002-05-23) claims; figure 1	1-28
A	B. HENDERSON ET AL.: "Molecular chaperones and disease." INFLAMMATION RESEARCH, vol. 45, no. 4, 1996, pages 155-158, XP008030411 the whole document	1-28

☐ 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
- '&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 May 2004

Date of mailing of the international search report

18/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Ryckebosch, A

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB 03/04774

12

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0240037	A	23-05-2002	AU 1511702 A	27-05-2002
			AU 1512302 A	27-05-2002
			AU 2381702 A	27-05-2002
			CA 2429894 A1	23-05-2002
			CA 2429897 A1	23-05-2002
			EP 1333840 A2	13-08-2003
			EP 1333841 A2	13-08-2003
			WO 0240517 A2	23-05-2002
			WO 0240037 A2	23-05-2002
			WO 0240038 A2	23-05-2002
			GB 2389852 A	24-12-2003
			GB 2390366 A	07-01-2004

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

21 de Mayo de 2004 (21.05.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/041304 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 39/04, 48/00

(74) Agente: THOMAS, Philip; Eric Potter Clarkson Park View House, 58 The Ropewalk, Nottingham NG1 5DD (GB).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB2003/004774

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: 5 de Noviembre de 2003 (05.11.2003)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad: 0226105.5 8 de Noviembre de 2002 (08.11.2002) GB

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

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto Estados Unidos de América): HELPERBY THERAPEUTICS LIMITED [GB/GB]; 135 Gloucester Road, London SW7 4TH (GB).

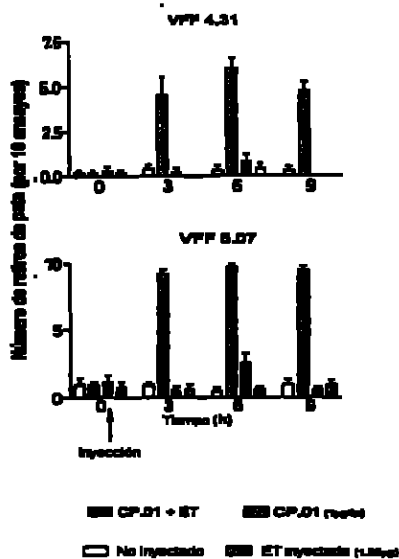
Publicado:

(72) Inventores: e
(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de América únicamente): COATES, Anthony, Robert, Milnes [GB/GB]; Department of Medical Microbiology, St. George's Hospital Medical School, Cranmer Terrace, London SW17 0RE

— sin reporte de búsqueda internacional y para ser publicado bajo la recepción de este reporte.

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "AGENTES DE ALIVIO DEL DOLOR"



(57) Resumen: La presente invención se relaciona con el uso de un polipéptido de choque al calor y/o secuencia de codificación de ácido nucleico, en la fabricación de un medicamento para uso en el alivio del dolor. En particular, la invención se relaciona con el uso de chaperonina. La invención provee además métodos para aliviar el dolor usando medicamentos que contienen los polipéptidos de choque al calor.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 May 2004 (21.05.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/041304 A2

(51) International Patent Classification: A61K 39/04
48/00

(21) International Application Number:
PCT/GB2003/004774

(22) International Filing Date:
5 November 2003 (05.11.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0226105.5 8 November 2002 (08.11.2002) GB

(71) Applicant (for all designated States except US):
HELPERBY THERAPEUTICS LIMITED (GB/GB);
135 Gloucester Road, London SW7 4TH (GB).

(72) Inventor: and

(75) Inventor/Applicant (for US only): COATES, Anthony,
Robert, Milnes (GB/GB). Department of Medical Micro-
biology, St. George's Hospital Medical School, Cranmer
Terrace, London SW17 0RE (GB).

(74) Agent: THOMAS, Philip; Eric Pouter Clarkson, Park
View House, 58 The Kopewalk, Nottingham NG1 5DD
(GB).

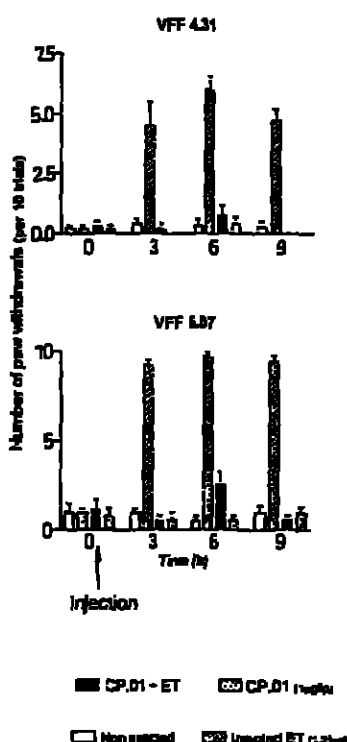
(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG,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

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),

[Continued on next page]

(54) Title: PAIN RELIEF AGENTS

(57) Abstract: The present invention concerns the use of a heat shock polypeptide and/or an encoding nucleic acid sequence in the manufacture of a medicament for use in the relief of pain. In particular the invention concerns the use of chaperonin. The invention further provides methods of relieving pain using medicaments containing the heat shock polypeptides.



Buratin 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CI, CL, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

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.

Published:

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

AGENTES DE ALIVIO DEL DOLOR

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con el uso de un polipéptido de choque al calor y/o secuencia de codificación de ácido nucleico, en la fabricación de un medicamento para uso en el alivio del dolor. En particular, la invención se relaciona con el uso de chaperonina. La invención provee además métodos para aliviar el dolor usando medicamentos que contienen los polipéptidos de choque al calor.

AGENTES DE ALIVIO DEL DOLOR

La presente invención se relaciona con agentes de alivio del dolor y en particular, agentes de alivio del dolor que comprenden uno o más polipéptidos de choque al calor.

Los polipéptidos de choque al calor son una familia de moléculas que se encuentra en todos los organismos, cuya función es ayudar al procesamiento biológico y estabilidad de las moléculas biológicas (Zugel & Kauffman (1999) *Role of heat shock polypeptides in protection from and patogénesis of infectious diseases*. Clin. Microbiol. Rev. (12) 1: 19-39; Ranford et al. (2000) *Chaperonins are cell signaling polypeptides: - the unfolding biology of molecular chaperones*. Exp. Rev. Mol. Med., Septiembre 15, www.ernn.cbcu.cam.ac.uk/00002015h.htm).

Los polipéptidos de choque al calor están localizados en cada compartimiento celular, y poseen la habilidad de interactuar con un amplio rango de moléculas biológicas. En particular, los polipéptidos de choque al calor ayudan e influyen el plegamiento polipéptido y la translocación de polipéptido en cualquier momento desde el ensamblaje al desensamblaje del polipéptido y cualquier complejo de este. La naturaleza ayudadora de los polipéptidos de choque al calor los ha conducido a ser también conocidos como chaperonas moleculares (Laskey et al. (1978) *Nucleosomes are assembled by an acidic polypeptide, which binds histones and transfers them to DNA*. Nature (275): 416-420).

Los polipéptidos de choque al calor son sintetizados por las células en respuesta al esfuerzo ambiental que incluye, pero no se limita a cambios de temperatura (aumentos y disminuciones), y señales patofisiológicas como citocinas. En respuesta al esfuerzo ambiental, los polipéptidos de choque al calor usan su habilidad para procesar otros polipéptidos para proteger tales polipéptidos de cualquier desnaturalización que puede ocurrir debido a la presencia del esfuerzo. Este mecanismo también sirve para proteger las células que contienen la proteína.

Los polipéptidos de chaperonina son un subgrupo de polipéptidos de choque al calor cuyo papel en el plegamiento polipéptido es bien conocido. Hay dos

familias de polipéptidos de chaperonina, las familias chaperonina 60 (aproximadamente 60 kDa) y chaperonina 10 (aproximadamente 10 kDa) (Ranford, 2000). Las chaperoninas mejor caracterizadas son las derivadas de *E. coli*, a partir de las cuales se ha establecido la estructura característica de la chaperonina 60 y chaperonina 10. Los complejos de chaperonina de la mayoría de los organismos también conforman sustancialmente a esta estructura característica.

La estructura característica de las chaperoninas es un complejo formado a partir de dos anillos heptámeros (compuestos de siete monómeros de chaperonina 60) que se enfrentan entre si y son ocupados por un anillo heptámero compuesto de monómeros de chaperonina 10.

Convencionalmente, las chaperoninas ayudan al plegamiento polipéptido cuando el polipéptido objetivo entra al núcleo central de los heptámeros anillados, y en la posterior liberación de energía de ATP, el polipéptido objetivo es liberado desde el núcleo central mediante un cambio conformacional en la estructura de chaperonina (Ranson et al., (1998) *Review Article: Chaperones. Biochem. J* (333): 233-242).

La *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) produce Chaperonina 60.1 (cpn 60.1), un polipéptido que es denominado con base en su identidad de secuencia de amino ácido a otras chaperoninas conocidas. Polipéptidos adicionales de chaperonina de *M. tuberculosis* son chaperonina 10 (cpn 10) y chaperonina 60.2 (cpn 60.2). La chaperonina 60.2 muestra identidad de secuencia de amino ácido del 59.6% e identidad de secuencia de ácido nucleico del 65.6% a la cpn 60.1.

El alivio del dolor usualmente se alcanza mediante medicación oral o parenteral. El alivio del dolor efectivo se puede alcanzar en la mayoría de los casos con fármacos de alivio del dolor ampliamente conocidos tales como paracetamol, aspirina y otros fármacos anti-inflamatorios no esteroidales (NSAIDS) tales como ibuprofeno, e inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (CS1s). Los analgésicos narcóticos actúan sobre receptores específicos en el Sistema Nervioso Central (CNS). La codeína y dihidrocodeína son analgésicos narcóticos moderadamente potentes y tienen un bajo potencial de adicción. Se pueden usar otros analgésicos

narcóticos más potentes, tales como morfina y metadona para controlar el dolor severo.

Existe una variedad de problemas con los agentes de alivio de dolor existentes en la actualidad. Los fármacos de relativa corta acción y la analgesia dura solo unas pocas horas. Las dosis repetidas del fármaco son usualmente necesarias para controlar el dolor. Otro problema común es el alivio del dolor sub-óptimo, que conduce al aumento de la dosis en el paciente, o cambio en la medicación. En el caso de los NSAIDS, son comunes los efectos secundarios gastrointestinales desagradables tales como dispepsia y úlceras, y aproximadamente dos tercios de los usuarios cambian las marcas de los NSAIDS al menos una vez debido a los efectos adversos y eficiencia pobre (Steinfeld S and Bojrke P.A. Results from a patient survey to assess gastrointestinal burden of non-steroidal anti-inflammatory drug therapy contrasted with a review of data from EVA to determine satisfaction with rofecoxib. *Rheumatology (Oxford)* 2002, 41 (S1), 23-27). Adicionalmente, los NSAIDS y CIs pueden dar lugar a complicaciones cardiovasculares (Hillis W S, (2000) Areas of emerging interest in analgesia: cardiovascular complications. *Am. J. Ther.* 9 (3) 259-69). La aspirina puede causar el Síndrome de Reye en una pequeña proporción de niños, y así, la aspirina no está disponible para uso en niños. El paracetamol tiene que usarse con precaución porque una sobredosis es hepatotóxica (Cranswick, N., Coghlan D. Paracetamol efficacy and safety in children: the first 40 years (2000) *Am. J. Ther.* 7(2) 135-41). Los analgésicos narcóticos tienen una variedad de efectos secundarios que incluyen somnolencia, constipación, náusea, dolor de cabeza y vértigo. La administración repetida de analgésicos narcóticos potentes, como morfina, puede causar adicción.

La presente invención busca resolver estos problemas de las siguientes maneras. Una ventaja de las chaperoninas como agentes de alivio del dolor sobre los fármacos actuales de alivio del dolor es que tienen menos efectos secundarios adversos. Se ha estimado que dos billones de personas portan la *M. tuberculosis* sin desarrollar la Tuberculosis. Portar la *M. tuberculosis* ha se ha asociado con los efectos secundarios que se ven comúnmente con la medicación de alivio del dolor, tales como efectos secundarios

gastrointestinales, complicaciones cardiovasculares, hepatotoxicidad, Síndrome de Reye o adicción.

Una ventaja adicional sobre los agentes de alivio del dolor conocidos previamente es que el efecto analgésico de las chaperoninas durará más.

En un primer aspecto, la presente invención provee el uso de un polipéptido de choque al calor y/o su secuencia de ácido nucleico de codificación, en la fabricación de un medicamento para uso en el alivio del dolor.

Preferiblemente, el polipéptido de choque al calor es una chaperonina. Más preferiblemente la chaperonina se deriva de una bacteria. Aún más preferiblemente, la chaperonina se deriva de *Microbacteria*. Lo más preferido, la chaperonina se deriva de *Mycrobacterium tuberculosis*.

Preferiblemente, el ácido nucleico comprende:

- (i) la secuencia de nucleótido de la Figura 1 y/o Figura 2 y/o Figura 3, o
- (ii) una secuencia que tiene más del 66% de identidad a la secuencia (i) o una secuencia que hibridiza la secuencia (i) a condiciones de 2 x SSC, 65°C (en donde SSC = NaCl 0.15 M, citrato de sodio 0.15 M, pH 7.2) que codifica un polipéptido funcionalmente equivalente a la secuencia codificada por la secuencia de nucleótido de la Figura 1 y/o Figura 2 y/o Figura 3, o
- (iii) un fragmento de secuencia (i) o (ii) que codifica un fragmento de polipéptido funcionalmente equivalente.

Preferiblemente, el polipéptido de choque al calor comprende:

- (i) la secuencia de nucleótido de la Figura 1 y/o Figura 2 y/o Figura 3, o
- (ii) una secuencia que tiene más del 60% de identidad a la secuencia (i) que provee un polipéptido funcionalmente equivalente, o
- (iii) un fragmento de secuencia (i) o (ii) funcionalmente equivalente.

Preferiblemente, los fragmentos funcionalmente equivalentes son de 3 a 400 residuos de longitud. Aún más preferiblemente, los fragmentos funcionalmente equivalentes son de 3 a 100 residuos de longitud.

Preferiblemente, la molécula de ácido nucleico codifica un fragmento funcionalmente equivalente como se definió anteriormente.

Preferiblemente, el medicamento además comprende un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Más preferiblemente, el medicamento se provee en combinación con al menos un aditivo para ayudar o aumentar la acción de las moléculas de ácido nucleico o polipéptidos.

Aún más preferiblemente, el aditivo es seleccionado de al menos uno de paracetamol, aspirina y otros fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDS) tales como ibuprofeno e inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2, (CSIs), opiáceos, tales como morfina y heroína.

Preferiblemente, el medicamento provee alivio prolongado o sostenido.

Preferiblemente, el nivel de dosis diaria será de 0.0001 a 100,000 mg, administrados en una dosis simple o dividida. Más preferiblemente, el nivel de dosis diaria es 0.0001 a 1000 mg.

En una realización preferida, el tiempo entre administraciones de dosis al paciente es entre seis y doce horas.

Preferiblemente, el tiempo entre administraciones de dosis al paciente es entre nueve y doce horas después de la dosis previa.

En una realización adicional, el tiempo entre administraciones de dosis al paciente es entre 12 días a 6 meses. Ya en una realización preferida adicional, el tiempo entre administraciones de dosis es entre 12 horas a 12 días.

Preferiblemente, las composiciones de la invención son formuladas para permitir la administración mediante al menos una de las rutas seleccionadas intranasal, oral, parenteral, tópica, oftálmica, supositoria, perianal o de inhalación.

Más preferiblemente, las composiciones de la invención son formuladas para permitir la administración mediante inhalación.

Preferiblemente, el medicamento se usa para alivio del dolor de un paciente humano o animal. Más preferiblemente el paciente es un humano.

En un segundo aspecto, la presente invención provee adicionalmente un método que comprende la administración a un paciente de una cantidad de un medicamento para el alivio del dolor, como se describe según el primer aspecto de la invención.

Definiciones

Por "uso en el alivio del dolor" incluimos cualquier tratamiento que influencia la sensación de dolor por un individuo, tal influencia incluye una demora en la aparición, una reducción de la severidad, una reducción de la duración y/o la remoción de la sensación de dolor.

Por "aditivo" se entiende un ingrediente que se provee en adición al medicamento principal que es farmacológicamente activo ya sea independientemente o en combinación con el medicamento principal, de esta forma su presencia en el medicamento ayuda o aumenta la acción del medicamento principal.

Por "hiperalgesia" se entiende una aparición temprana, un aumento en la severidad, un aumento en la duración y/o susceptibilidad aumentada a la sensación de dolor.

Por "funcionalmente equivalente" se entiende polipéptidos y fragmentos de polipéptido que poseen una actividad de alivio del dolor. Esta actividad es preferiblemente sustancialmente la misma o más preferiblemente mayor, que la actividad de alivio del dolor de las chaperoninas derivadas de

Mycobacterium tuberculosis. La equivalencia funcional se puede medir usando los métodos como se describen en los ejemplos, e.g., Latencia de pata sobre una placa calentada.

Por "polipéptido" también incluimos péptidos, proteínas y compuestos peptidomiméticos. El término "peptidomimético" se refiere a un compuesto que imita la conformación y características deseables de un péptido particular como un agente terapéutico, pero que evita las características indeseables.

Por "identidad" se entiende el número o porcentaje (dependiente de la presentación de los resultados) de residuos de ácido nucleico en una secuencia candidato que es idéntica a los residuos de ácido nucleico de la secuencia de interés, después de alinear la secuencia e introducir espacios, si es necesario, para alcanzar la identidad de secuencia del porcentaje máximo, y sin considerar ninguna sustitución conservativa como parte de la identidad de secuencia. El porcentaje de identidad de secuencia entre dos polipéptidos se puede determinar usando programas de computadora adecuados, por ejemplo el programa GAP de la Universidad de Winsconsin, Genetic Computing Group, y se apreciará que el porcentaje de identidad se calcula en relación con los polipéptidos cuya secuencia ha sido alineada óptimamente.

La alineación se puede realizar alternativamente usando el programa Clustal W (Thompson *et al.*, (1994) *Nucleic Acids Res.* 22, 4673-80). Los parámetros usados pueden ser los siguientes:

Parámetros de alineación rápida en parejas: tamaño K-tuple(word); 1, tamaño de ventana; 5, sanción de espacio; 3, número de diagonales superiores; 5, método de puntaje; porcentaje x.

Parámetros de alineación múltiple: sanción de espacio abierto; 10, sanción de extensión de espacio; 0.05.

Matriz de puntaje: BLOSUM

Realizaciones Preferidas

Los ejemplos que realizan ciertos aspectos preferidos de la invención se describirán ahora con referencia a las siguientes figuras, en donde:

PWL	=	Latencia de retiro de la pata
PWD	=	Duración de retiro de la pata
VFF 4.31	=	Monofilamento de Von Frey – calibre 4.31
VFF 5.07	=	Monofilamento de Von Frey – calibre 5.07

Figura 1 – Secuencias de amino ácido y ácido nucleico de la Chaperonina 60.1 de *Mycobacterium tuberculosis*.

Figura 2 – Secuencias de amino ácido y ácido nucleico de la Chaperonina 60.2 de *Mycobacterium tuberculosis*.

Figura 3 – Secuencias de amino ácido y ácido nucleico de la Chaperonina 10 de *Mycobacterium tuberculosis*.

Figura 4 – Prueba de Vome Fry de cpn 60.1. Muestra el número de retiros de pata por 10 ensayos con dos monofilamentos de Von frey diferentes (4.31 y 5.07) en presencia y ausencia de Mtcpn 60.1.

Figura 5 – Prueba de PWL/PWD de cpn 60.1. Muestra la duración de las respuestas de retiro de pata en animales sobre la placa caliente (panel superior) y sobre la placa fría (panel inferior).

Figura 6 – Prueba de Vome Fry de cpn 60.2. Muestra el número de retiros de pata por 10 ensayos con monofilamentos de Von frey de dos calibres diferentes en presencia y ausencia de Mtcpn 60.2.

Figura 7 – Prueba de PWL/PWD de cpn 60.2. Muestra la duración de las respuestas de retiro de pata en animales sobre la placa caliente (panel superior) y sobre la placa fría (panel inferior).

Figura 8 – Prueba de Vornes Fry de cpn 10. Muestra el número de retiros de pata por 10 ensayos con dos monofilamentos de Von frey diferentes en presencia y ausencia de Mtcpn10.

Figura 9 – Prueba de PWL/PWD de cpn 10. Muestra la duración de las respuestas de retiro de pata en animales sobre la placa caliente (panel superior) y sobre la placa fría (panel inferior).

Ejemplo 1 – Pruebas experimentales de los polipéptidos de choque al calor in vivo

Se investigaron las pruebas experimentales de polipéptidos de choque al calor en animales de prueba, separados en grupos. Ciertos grupos tenían hiperalgesia inducida (i.e., una sensibilidad aumentada al dolor), y se observaron y midieron los efectos de los polipéptidos de choque al calor sobre animales normales o hiperalgésicos.

Métodos y Materiales

El efecto analgésico de las chaperoninas se puede medir usando el modelo para dolor inflamatorio descrito en Kankan *et al.*, (1996) *Pain* 66, p 373-379, cuya revelación está incorporada aquí para referencia. Este modelo se basa en la hiperalgesia inflamatoria inducida por ET en ratas y ratones.

A continuación se presenta una breve descripción de los métodos empleados.

Se usaron ratas macho adultas (200-250 g) Sprague-Dawley, y ratones macho adultos (20-30 g) Balb/c. Los animales fueron separados en cuatro grupos:

Grupo 1 – No inyección

Grupo 2 – Solamente endotoxina

Grupo 3 – Endotoxina y polipéptido de choque al calor

Grupo 4 – Solamente polipéptido de choque al calor

Inyección de sustratos de prueba

Los grupos 2 y 3 fueron inyectados subcutáneamente en la pata trasera izquierda con 1.25 µg de ET preparada a partir de *Salmonella typhosa*, 0901 (Difco, Detroit, Michigan, USA). Los grupos 1 y 4 no recibieron endotoxina pero en su lugar recibieron solución salina fisiológica estéril inyectada en la misma forma. Los grupos 3 y 4 recibieron adicionalmente 1 µg/lip de polipéptido de choque al calor inyectado de la misma forma, pero no la misma mezcla.

Observación de Comportamiento

Después de la inyección, cada animal fue observado durante 48 horas.

Prueba de placa de Temperatura

Los animales se colocaron individualmente sobre una placa de superficie caliente en la cual la temperatura se ajustó entre 52.8 y 53.3 °C o una placa de superficie fría, en la cual la temperatura se ajustó entre 4.8 y 5.3 °C. La latencia de la primera señal de lamido o salto de la pata para evitar el dolor por calentamiento se tomó con un índice del umbral de dolor.

Prueba del monofilamento de Von Frey para alodinia mecánica

El método de la prueba de Von Frey está revelado en El-Khoury C *et al.*, Neuroscience 2002, 112: 541-553 como se incorpora aquí.

Brevemente, las ratas son colocadas en compartimientos individuales de una jaula elevada con un piso hecho de reja de alambre. La superficie plantar de las patas traseras es estimulada mediante monofilamentos de Von Frey (VFF) con fuerza en aumento. Se usan dos monofilamentos diferentes de diferentes calibres (VFF 4.31 (más bajo) y VFF 5.07 (más alto), en el rango de 15-18.5 mN y 100-110 mN respectivamente. Se registran los retiros de para de 10 ensayos.

Protocolos experimentales y análisis de datos

Para determinar los efectos de una ET y/o polipéptido de choque al calor, un conjunto (n=5) de animales don representantes de cada grupo (1 a 4) se sometió a la prueba de dolos por 3 días consecutivos. Cada animal fue sometido a las pruebas de dolor a intervalos de tiempo de 3, 6, 9 y 24 horas después de la inyección de ET.

El grado de significancia de variaciones entre el control y los valores experimentales para cada prueba de dolor se evaluó mediante la prueba de ANOVA.

Polipéptidos de choque al calor probados

Los métodos preferidos fueron probados con los polipéptidos de chaperonina de *Mycobacterium tuberculosis*, Cpn 60.1, Cpn 60.2 y Cpn 10. La síntesis de estas proteínas se puede lograr usando las secuencias que codifican los polipéptidos que constituyen el compuesto de la invención como se reveló aquí según técnicas conocidas, modificadas apropiadamente en vista de las enseñanzas contenidas aquí, para construir un vector de expresión que es luego usado para transformar una célula huésped apropiada para la expresión y producción del polipéptido de la invención. Tales técnicas incluyen las reveladas en las Patentes US No. 4,440, 859, emitida el 3 de Abril de 1984 a Rutter *et al.*, 4,530,901, emitida el 23 de Julio de 1985 a Weissmen, 4,582,800, emitida el 15 de Abril de 1986 a Crowl, 4,677,063 emitida el 30 de Junio de 1987 a Mark *et al.*, 4,678,751, emitida el 7 de Julio de 1987 a Goeddel, 4,704,362, emitida el 3 de Noviembre de 1987 a Itakura *et al.*, 4,710,463, emitida el 1 de Diciembre de 1987 a Murria, 4,757,006 emitida el 12 de Julio de 1988 a Toole, Jr. *et al.*, 4,766,075 emitida el 23 de Agosto de 1988 a Goeddel *et al.*, y 4,810,648 emitida el 7 de Marzo de 1989 a Stalker, todas las cuales están incorporadas aquí para referencia.

Resultados

Los resultados se muestran en las figuras 4 a 9 y es claro que todas las tres chaperoninas probadas muestran un efecto analgésico fuerte.

36

Ejemplo 2: efecto analgésico de cpn 60.1

La Figura 4 muestra el número de retiros de pata por 10 ensayos con dos monofilamentos de Von Frey diferentes (4.31 y 5.07) en presencia y ausencia de cpn 60.1 de *M. tuberculosis*. Ambas pruebas produjeron ampliamente el mismo patrón de resultados.

En la pista uno de cada punto de tiempo, el control negativo tenía un patrón de aproximadamente 1 PWD. En la pista 2, el control positivo (ET o lipopolosacárido inyectado) aumentó a un máximo de aproximadamente 6 (VVF 4.31) y 9.5 (VVF 5.07) PWD. La pista 3 demuestra el efecto del tratamiento de cpn60.1 de hiperalgesia inducida por ET, y muestra una reducción general a los niveles patrón de PWD en los puntos de tiempo de 3-9 horas. La pista 4 muestra el efecto de cpn60.1 inyectada sola, i.e., que no hay diferencia sobre lo visto en el grupo de control no inyectado.

Estos resultados muestran que la cpn60.1 reduce la hiperalgesia que es inducida por endotoxina.

La Figura 5 muestra la duración de las respuestas de retiro de pata en animales sobre la placa caliente (PWL/VCalor) y sobre la placa fría (PWC/Frío). Los resultados de la placa caliente muestran que no hay diferencia entre los diferentes puntos de tiempo y tratamientos, excepto para animales tratados con ET en los puntos de tiempo 3-9 horas, cuando la duración de latencia se reduce a 4-5 segundos. Los resultados de la placa fría muestran que ninguno de los PWD están por encima del patrón con excepción de la inyección de endotoxina, que muestra un PWD elevado a puntos de tiempo de 3-9 horas. Estos resultados indican que la cpn 60.1 reduce la hiperalgesia que es inducida por endotoxina.

Ejemplo 3: efecto analgésico de cnp 60.2

La Figura 6 muestra el número de retiros de pata por 10 ensayos con dos monofilamentos de Von Frey diferentes (4.31 y 5.07) en presencia y ausencia de cpn 60.2 de *M. tuberculosis*. Ambas pruebas produjeron ampliamente el mismo patrón de resultados.

En la pista uno de cada punto de tiempo, el control negativo tenía un patrón de aproximadamente menos de un PWD en VFF 4.31 y menos de 2.5 PWD en VFF 5.07. En la pista dos, el control positivo (ET o lipopolosacárido inyectado) aumentó a un máximo de aproximadamente 6 (VFF 4.31) y 9.5 (VFF 5.07) PWD. La pista 3 se muestra el efecto del tratamiento de cpn 60.2 sobre hiperalgesia inducida por ET, esto demuestra una reducción a los niveles patrón (niveles de control) de PWD en los puntos de tiempo de 3-9 horas. La pista 4 muestra el efecto de cpn 60.2 inyectada sola, de forma que no hay efecto sobre lo visto en el grupo de control no inyectado. Estos resultados muestran que la cpn 60.2 reduce la hiperalgesia que es inducida por endotoxina.

La Figura 7 muestra la duración de las respuestas de retiro de pata en animales sobre la placa caliente (PWL/Calor) y sobre la placa fría (PWC/Frío). Los resultados de la placa caliente muestran que no hay diferencia entre los diferentes puntos de tiempo y tratamientos, excepto para animales tratados con ET en los puntos de tiempo 3 y 9 horas, cuando la duración de latencia se reduce a 4-5 segundos. Los resultados de la placa fría muestran que ninguno de los PWD están por encima del patrón con excepción de ET, que es considerablemente elevada en los puntos de tiempo de 3-9 hrs. Estos resultados indican que la cpn 60.2 reduce la hiperalgesia que es inducida por endotoxina.

Ejemplo 4; efecto analgésico de cpn 10

La Figura 8 muestra el número de retiros de pata por 10 ensayos con dos monofilamentos de Von Frey diferentes (4.31 y 5.07) en presencia y ausencia de cpn 10 de *M. tuberculosis*. Ambas pruebas produjeron ampliamente el mismo patrón de resultados.

En la pista uno de cada punto de tiempo, el control negativo tenía un patrón de aproximadamente 1 PWD. En la pista 2, el control positivo (ET o lipopolosacárido inyectado) aumentó a un máximo de aproximadamente 6 (VFF 4.31) y 8 (VFF 5.07) PWD. La pista 3 demuestra el efecto del tratamiento de cpn 10 de hiperalgesia inducida por ET, para VFF 4.31 hay una reducción a los niveles patrón de PWD en el punto de tiempo de 3 horas

y justo por encima del patrón en los puntos de tiempo de 6 y 9 horas. Para VFF 5.07 la cpn 10 muestra una reducción menor, a 3.5 en 3 horas, a 3 en 6 horas, a 2.5 en 9 horas y no reducción a las 24 horas. La pista 4

La pista 4 muestra los efectos de cpn10 inyectada sola, que demuestra que no hay efecto sobre lo visto en el grupo no inyectado, excepto para VFF 4.31 en donde la cpn 10 indujo aproximadamente un PWD en el punto de tiempo de 3 horas. Estos resultados muestran que la cpn10 reduce la hiperalgesia que es inducida por ET.

La Figura 9 muestra la duración de las respuestas de retiro de pata en animales sobre la placa caliente (PWL/Calor) y sobre la placa fría (PWC/Frío). Los resultados de la placa caliente muestran que no hay diferencia marcada entre los diferentes puntos de tiempo y tratamientos, excepto para animales tratados con ET en los puntos de tiempo 3-9 horas, cuando la duración se reduce a 4-5 segundos. Los resultados de la placa fría muestran que ninguno de los PWD están por encima del patrón con excepción de ET y ET en combinación con cpn10, que es considerablemente elevado en los puntos de tiempo de 3-9 horas. En estos puntos de tiempo la cpn 10 aún reduce la duración en aproximadamente 50%. Por lo tanto, la cpn 10 es efectiva para reducir la hiperalgesia inducida por endotoxina.

Ejemplo 5: Composiciones Farmacéuticas

Un aspecto adicional de la invención provee una formulación farmacéutica que comprende un polipéptido de choque al calor (el medicamento) en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable, que es seleccionado con respecto a la ruta destinada de administración y la práctica farmacéutica estándar. El (los) vehículo(s) deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con el compuesto de la invención, y no dañinos a los recipientes de este. Típicamente, los vehículos serán agua o solución salina que será estéril y libre de pirógeno.

Las formulaciones pueden convenientemente ser presentadas en la forma de dosis de unidad que contiene una dosis o unidad diaria o una fracción apropiada del medicamento, y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Tales métodos

incluyen el paso de traer en asociación el medicamento con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan mediante la asociación uniforme e íntima del medicamento con los vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, dar forma al producto.

Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente o mediante cualquier ruta parenteral, en forma de una formulación farmacéutica que comprende el medicamento, opcionalmente en forma de una sal de adición de ácido no tóxico, orgánico o inorgánico, o base, en una forma de dosis farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del desorden y el paciente a ser tratado, así como la ruta de administración, las composiciones se pueden administrar en dosis diferentes.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos, pero generalmente serán administrados en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico adecuado, seleccionado con respecto a la ruta de administración destinada y la práctica farmacéutica estándar.

Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente, bucalmente o sublingualmente en forma de tabletas, cápsulas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes saborizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, demorada o controlada. Los compuestos de la invención también se pueden administrar v/a inyección intracavernosa.

Tales tabletas pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico y glicina, desintegrantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, para o tapioca), glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa de sodio y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sucrosa, gelatina y acacia. Adicionalmente se pueden incluir agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en las cápsulas de gelatina. Excipientes preferidos en este aspecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de la leche o polietilén glicoles de alto peso molecular. Para suspensiones acuosas y/o elíxires, los compuestos de la invención se pueden combinar con diferentes agentes endulzantes o saborizantes, materias colorantes o colorantes, con agentes emulsificantes y/o de suspensión, y con diluyentes tales como agua, etanol, propilén glicol y glicerina, y combinaciones de estos.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar parenteralmente, por ejemplo, intravenosamente, intra-arterialmente, intraperitonealmente, intratecalmente, intraventricularmente, intraesternalmente, intracranealmente, intra-muscularmente o subcutáneamente, o se pueden administrar mediante técnicas de infusión. Ellos se usan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer la solución isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deben ser amortiguadas adecuadamente (preferiblemente hasta un pH de 3 a 9), si es necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas bajo condiciones estériles se realiza fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener anti-oxidantes, amortiguadores, bacteriostatos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del recipiente deseado; y las suspensiones estériles acuosas o no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en contenedores de dosis unitaria o múltiple, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en una condición liofilizada que requiere solamente de la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas del tipo descrito anteriormente.

Para administración oral y parenteral a pacientes humanos, el nivel de dosis diaria de los compuestos de la invención serán usualmente de 0.0001 a 100,000 mg por adulto, administrado en dosis simples o divididas.

Así, por ejemplo, las tabletas o cápsulas del compuestos de la invención pueden contener de 0.0001 mg a 100,000 mg del compuesto activo para administración sola, o dos o más a un tiempo, según sea apropiado. Se contempla que una tableta o cápsula de 500 mg sería apropiada para dosis simples, repetidas de una o más tabletas o cápsulas. El médico en cualquier caso determinará la dosis real, que será la más adecuada para cada paciente individual, y variará con la edad, peso y respuesta del paciente particular. Las dosis anteriores son ejemplares del caso promedio. Por supuesto, pueden ser instancias individuales cuando se requieren dosis de rangos mayores o menores y tales están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la invención también pueden ser administrados intranasalmente o mediante inhalación y son entregados convenientemente en forma de in inhalador de polvo seco o una presentación de atomizador en aerosol de in contenedor presurizado, bomba, atomizador o nebulizador con el uso de un propelente adecuado, e.g., diclorodifluorometano, trifluorometano, diclorotetrafluoro-etano, un hidrofluoroalcano como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A, o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosis se puede determinar proporcionando una válvula para entregar una cantidad dosificada. El contenedor presurizado, bomba, atomizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión de un compuesto activo, e.g., usando una mezcla de etanol y el propelente como el solvente, que puede adicionalmente contener un lubricante, e.g., trioleato de sorbitan. Las cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador pueden ser formulados para contener una mezcla de polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones de aerosol o polvo seco son preferiblemente distribuidas de forma que cada dosis medida o "puff" contiene entre 0.001 mg y 2 g de un compuesto de la invención para entrega al paciente. Se apreciará que la

dosis diaria global con un aerosol variará de paciente a paciente, y puede ser administrada en una dosis simple, o más usualmente, en dosis divididas durante el día.

Alternativamente, los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de un supositorio o pesario, o se pueden aplicar tópicamente en forma de una loción, solución, crema, ungüento o polvo para espolvorear. Los compuestos de la invención también se pueden administrar transdérmicamente, por ejemplo, mediante el uso de un parche de piel. También se pueden administrar mediante la ruta ocular, particularmente para el tratamiento de enfermedades del ojo.

Para uso oftálmico, los compuestos de la invención pueden ser formulados como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica, de pH ajustado, estéril, o preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica, de pH ajustado, opcionalmente en combinación con un preservativo como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, pueden ser formulados en un ungüento como petrolato.

Para aplicación tópicamente a la piel, los compuestos de la invención se pueden formular como un ungüento adecuado que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilen glicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsificante y agua. Alternativamente, se pueden formular como una loción o crema adecuada, suspendida o disuelta en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitan, un polietilén glicol, parafina líquida, polisorbato 60, ceras de etil ésteres, cetearil alcohol, 2-octildodecanol, bencil alcohol y agua.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen troscos que comprenden el medicamento en una base saborizada, usualmente sucrosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el medicamento en una base inerte como gelatina y glicerina, o sucrosa y acacia; y lavados bucales que comprenden el medicamento en un vehículo líquido adecuado.

Generalmente en humanos se prefiere la administración oral, tópica o inhalación de los compuestos de la invención. En circunstancias en donde el recipiente sufre de un desorden de tragado o deterioro de la absorción del fármaco después de la administración oral, el fármaco puede ser administrado parenteralmente, e.g., sublingualmente o bucalmente.

Para uso veterinario, un compuesto de la invención es administrado como una formulación adecuadamente aceptable según con la práctica veterinaria normal, y el cirujano veterinario determinará el régimen de dosis y ruta de administración que será más apropiada para un animal particular.

Ejemplo 6: Métodos de alivio del dolor

Los compuestos de la invención proveerán alivio del dolor efectivo en las siguientes incidencias de dolor, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor de dientes, dolor de oído, artritis, gota, trauma de tejido blando, daño traumático de ligamento/tendón, huesos rotos, cáncer, dolor post operatorio, dolor menstrual, dolor obstétrico, dolor del tracto renal, dolor visceral, quemaduras, abscesos y otras infecciones.

La ruta de tratamiento sugerida y el régimen para el tratamiento de cualquiera de estas condiciones es la administración de 0.1 mg a 1 gramo una vez cada 12 horas mediante inhalación entregada mediante un inhalador. Sin embargo, el experto sabría que el régimen de tratamiento más adecuado dependería del individuo y la severidad del dolor que se está sintiendo.

REIVINDICACIONES

1. El uso de un polipéptido de choque al calor y/o una secuencia que codifica ácido nucleico, en la fabricación de un medicamento para uso en el alivio del dolor.
2. Un uso como se reivindica en la Reivindicación 1, en donde el polipéptido de choque al calor es una chaperonina.
3. Un uso como se reivindica en la Reivindicación 2, en donde el polipéptido de choque al calor es derivado de una bacteria.
4. Un uso como se reivindica en la Reivindicación 3, en donde el polipéptido de choque al calor es derivado de *Micobacteria*.
5. Un uso como se reivindica en la Reivindicación 4, en donde el polipéptido de choque al calor es derivado de *Mycobacterium tuberculosis*.
6. Uso como se reivindica en cualquier reivindicación previa, en donde el ácido nucleico comprende:
 - (i) la secuencia de nucleótido de la Figura 1 y/o Figura 2 y/o Figura 3, o
 - (ii) una secuencia que tiene más del 66% de identidad a la secuencia (i) o una secuencia que hibridiza la secuencia (i) a condiciones de 2 x SSC, 65°C (en donde SSC = NaCl 0.15 M, citrato de sodio 0.15 M, pH 7.2) que codifica un polipéptido funcionalmente equivalente a la secuencia codificada por la secuencia de nucleótido de la Figura 1 y/o Figura 2 y/o Figura 3, o
 - (iii) un fragmento de secuencia (i) o (ii) que codifica un fragmento de polipéptido funcionalmente equivalente.
7. Un uso como se reivindica en la Reivindicación 1 o 2, en donde el polipéptido comprende:

- (i) la secuencia de amino ácido de la Figura 1 y/o Figura 2 y/o Figura 3, o
- (ii) una secuencia que tiene más del 60% de identidad a la secuencia (i) que provee un polipéptido funcionalmente equivalente, o
- (iii) un fragmento de secuencia (i) o (ii) funcionalmente equivalente.

8. Un uso como se reivindica en la Reivindicación 7, en donde los fragmentos funcionalmente equivalentes son de 3 a 400 residuos de longitud.

9. Un uso como se reivindica en la Reivindicación 8, en donde los fragmentos funcionalmente equivalentes son de 3 a 100 residuos de longitud.

10. Un uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el ácido nucleico codifica un fragmento funcionalmente equivalente como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 7, 8 o 9.

11. Un uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el medicamento comprende además un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el medicamento comprende al menos un aditivo para ayudar o aumentar la acción de los ácidos nucleicos o polipéptidos.

13. Un uso como se reivindica en la Reivindicación 12, en donde el aditivo es seleccionado de al menos uno de paracetamol, aspirina, ibuprofeno, otros fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDS), inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2, (CSIs), opiáceos.

14. Un uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el medicamento provee alivio del dolor prolongado o sostenido.

15. Un uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el nivel de dosis diaria será de 0.0001 a 100,000 mg, administrado en dosis simple o divididas.

16. Un uso como se reivindica en la reivindicación 15, en donde el nivel de dosis diaria es de 0.0001 a 1000 mg.

17. Un uso como se reivindica en la reivindicación 15 o 16, en donde el tiempo entre la administración de dosis al paciente es entre seis y doce horas.

18. Un uso como se reivindica en la reivindicación 17, en donde el tiempo entre la administración de dosis al paciente es entre nueve y doce horas después de la dosis previa.

19. Un uso como se reivindica en la reivindicación 15 o 16, en donde el tiempo entre la administración de dosis al paciente es entre doce horas y doce días.

20. Un uso como se reivindica en la reivindicación 15 o 16, en donde el tiempo entre la administración de dosis al paciente es entre doce días y seis meses.

21. Un uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, por medio del cual las composiciones de la invención son formuladas para permitir la administración por al menos una ruta seleccionada de la ruta intranasal, oral, parenteral, tópica, oftálmica, supositoria, pesaria o inhalación.

22. Un uso como se reivindica en la Reivindicación 21, por medio del cual las composiciones de la invención son formuladas para permitir la administración mediante inhalación.

23. Un uso como se describe en cualquier reivindicación previa, en donde el medicamento se usa para aliviar el dolor de un paciente humano o animal.

24. Un uso como se reivindica en la Reivindicación 23, en donde el paciente es humano.

25. Un uso como se reivindica en cualquier reivindicación previa, en donde el dolor es al menos uno seleccionado de dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor de dientes, dolor de oído, artritis, gota, trauma de tejido blando, daño traumático de ligamento/tendón, huesos rotos, cáncer, dolor post operatorio, dolor menstrual, dolor obstétrico, dolor del tracto renal, dolor visceral, quemaduras, abscesos y otras infecciones.

26. Un método que comprende la administración a un paciente de una cantidad de un medicamento para el alivio del dolor como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 25.

27. Un uso de un polipéptido de choque al calor o una secuencia de codificación de ácido nucleico para el alivio del dolor substancialmente como se describe aquí, con referencia a los ejemplos y dibujos acompañantes.

28. Un método para aliviar el dolor mediante la administración de un polipéptido de choque al calor o una secuencia de codificación de ácido nucleico para el alivio del dolor substancialmente como se describe aquí, con referencia a los ejemplos y dibujos acompañantes.

1/11

MT Cpn 60.1

1	ATGAGCAAGCTGATCGAATACGACGAAACCCGCGCTCGCCCATGGAAGGTCGGCATGGAC	60
	M S K L I E Y D E T A R R A M E V G M D	
61	AAGCTGGCCGACACCGTGCAGGTGACGCTGGGGCCGCGCCCGCATGTGGTCTGGCC	120
	K L A D T V R V T L G P R G R E V V L A	
121	AAGGCGTTTGGCGACCCACGTTACCAACGACGGCGTCACGGTGGCACGTGAGATCGAG	180
	X A F G G P T V T E D G V T V A R E I E	
181	CTGGAAGATCCGTTTGAAGACTTGGGCCGCCAGCTGGTGAAGTCGGTGGCCACCAAGACC	240
	L E D P P E D L G A Q L V K S V A T K T	
241	AACGATGTGGCCGTGACGGCACCACCACCGCAACCATCTTGGCGCAGGCACTGATCAAG	300
	N D V A G D G T T T A T I L A Q A L I X	
301	GGCGCCCTGAGGCTAGTGGCCGCCCGCGTCAACCGATCGCGCTCGCGGTGGGAATCGGC	360
	G G L R L V A A G V N F I A L G V G I G	
361	AAGGCCCGGACCGCGTATCCGAGGCGCTGCTGGCATCGGCCACGCCGGTGTCCGGCAAG	420
	K A A D A V S E A L L A S A T P V S G K	
421	ACCGGCATCGCCAGGTGGCGACGGTGTCTCGCGCGACGAGCAGATCGGTGACTGGTT	480
	T G I A Q V A T V S S R D E Q I G D L V	
481	GGCGAAGCGATGACCAAGGTCGGCCACGACGGCGTGGTCAGCGTCAAGGAATCTTCGACG	540
	G E A M S K V G E D G V V S V E E S S T	
541	CTGGGCACCGAGTTGGAGTTCAACGAGGGTATCGGCTTCGACAAGGGCTTCTTGTCCGCA	600
	L G T E L E F T E G I G F D K G F L S A	
601	TACTTCGTTACGACTTCGATAACCAAGCAGGCGGTGCTCGAGGACGCGTTGATCTCTGTG	660
	Y F V T D P D N Q Q A V L E D A L I L L	
661	CACCAAGACAAGATCAGCTCCCTTCCCGATCTGTTCCCATTCCTGGAAGAGGTTGCAGGA	720
	H Q D E I S S L P D L L P L L E K V A G	
721	ACGGGTAGCCCTACTGATCGTGGCTGAAGACGTGGAGGGCGAAGCGTTGGCGACCGTG	780
	T G K P L L I V A E D V E G E A L A T L	
781	GTCGTCAACGCAATTCGCAAGACGTTGAAGCGGTCCCGGTCAAGGGCGCGTACTTCGCT	840
	V V N A I R K T L K A V A V K G P Y F G	
841	GACCTCCGTAAAGCGTTCCCTTGAGGACCTGGCGGTGGTGAAGGTTGGCCAGGTGGTCAAC	900
	D R E K A P L E D L A V V T G G Q V V N	

Fig. 1 (1 de 2)

Hoja Sustituida (Regla 26)

2/11

901 CCGACGCCCGCATGCTGCTGCGGAGGTGGGCTTGGAGGTGCTGGGCTCGGCCCGACGC 960
 P D A G N V L R E V G L E V L G S A R R
 961 GTGGTGGTCAGCAAGGACGACACGGTCATTGTGACCGCGCGCGCACCGCAGAGCGGTG 1020
 V V V S K D D T V I V D G G G T A E A V
 1021 GCCAACCGGCGGAGCACTTGCGTGGCGAGATCGACAAGAGCGATTGGATTGGGATCGG 1080
 A N R A X H L R A E I D K S D S D W D R
 1081 GAAAGCTTGGCGAGCGGCTGGCCAAACTGGCCGCGCGGGGTTGCTGTCAAGGTGGGT 1140
 E X L G E R L A K L A G G V A V I K V G
 1141 GCGGCCACCGAGACCCCACTCAAGGAGCGCAAGGAAAGCGTCGAGGATGCGGTGCGCGCC 1200
 A A T E T A L K E R K E S V E D A V A A
 1201 GCCAAGGCGCGGTCAAGGAGGGCATGTCCTGCTGGGGGAGCCTCGCTCATCCACCG 1260
 A K A A V E E G I V P G G G A S L I E Q
 1261 GCGGCAAGGCGGTGACCGAAGTGGCTGCTGCTGACCGGTGACGAGGTCTTCGGTGTG 1320
 A R K A L T E L R A S L T G D E V L G V
 1321 GACGTGTTCTCGAAGCCCTTGGCGCGCCGTGTTCTGGATCGCGCCCAAGCGCTGGCTTG 1380
 D V F S E A L A A P L F W I A A N A G L
 1381 GACGCTCGGTGGTGGTCAACAAGGTCAAGCAAGTACCGCGCGCGCATGGGCTGAACGTG 1440
 D G S V V V N K V S E L P A G E G L N V
 1441 AACACCGTGAAGCTATGGTGAAGTGGCGCGCTGACCGCGTCAAGCCCGTCAAGGTGAAGT 1500
 E T L S Y G D L A A D G V I D P V K V T
 1501 AGGTGCGCGGTGTTGAACCGGTCAAGGTGCGCGCGGATGGTACTCAAGCCCGAGACGGTC 1560
 E S A V L N A S E V A R N V L T T E T V
 1561 GTGGTCAAGACCGCGCCCAAGGCGAGAGTCAAGACCATCACCACCGGCAAGCGCGACTGA 1620
 V V D K P A K A E D E D E H H H G E A N *

Fig. 1 (2 de 2)

Hoja Sustituida (Regla 26)

3/11

Mt Cpn60.2

1	ATGCCAAGACATTCGTACGACGAAGAGGCCCGTCCCGGCTCGAGCCGGGCTTGAAC	60
	M A K T I A Y D E E A R R G L E R G L N	
61	GCCCTCCCGATGCGGTAAAGGTGACATTCGGCCCCAAGGGCCGCAACGTCGTCCTGGA	120
	A L A D A V K V T L G P K G R N V V L E	
121	AAGAAGTGGGGTCCCCCAGCATCACCAACGATGCTGTGTCCATCCCAAGGAGATCGAG	180
	K K W G A P T I T N D G V S I A K E I E	
181	CTGGAGGATCCGTACGAGAAGATCGGCGCCGAGCTGGTCAAGAGGTAGCCARGAAGACC	240
	L E D P Y E K I G A E L V K E V A K K T	
241	GATGACGTCGCCCGTGACGGCACCACGACCGCCACCCTGCTGCCCCAGGCGTTGGTTCCG	300
	D D V A G D G T T T A T V L A Q A L V R	
301	GAGGGCTGCGCAACGTCGCGGCGGGCGCCAAACCCGCTCGGTCTCAAACCGCGCATCGAA	360
	E G L R N V A A G A N P L G L K R G I E	
361	AAGGCCGTGGAGTAAGTTCACCGAGACCCCTGCTCAAGGGCCGCAAGGAGGTGAGACCAAG	420
	K A V E K V T E T L L K G A K E V E T K	
421	GAGCAGATTGCGGCCACCGCAGCGATTTCCGGCGGGTGACCACTCATCGGTGACCTGATC	480
	E Q I A A T A A I S A G D Q S I G D L I	
481	GCCGAGCGATGGACAAGGTGGGCAACGAGGGCGTCTATCACCGTCGAGGAGTCCACACC	540
	A E A N D E V G N E G V I T V E E S N T	
541	TTTGGGCTGCAGCTCGAGCTCACCGAGGGTATGCGGTTGACCAAGGGCTACATCTCGGGG	600
	F G L Q L E L T E G N E F D K G Y I S G	
601	TACTTCGTGACCGACCCGAGCGTCAGGAGGGCGGTCTCTGGAGGACCCCTACATCCTGCTG	660
	Y F V T D P E R Q E A V L E D P Y I L L	
661	GTGAGCTCCAAAGGTGTCCACTGTCAAGGATCTGCTGCGGCTGCTCGAGAAGGTCAATCGGA	720
	V S S K V S T V K D L L F L L E K V I G	
721	GCCGGTAAGCCGCTGCTGATCATCGCCGAGGACGTCGAGGGCGAGGGCGCTGTCCACCCTG	780
	A G K P L L I I A E D V E G E A L S T L	
781	GTGCTCAACAAGATCCGCGGCACCTTCAAGTCCGTGGCGGTCAAGGCTCCCGGCTTCGGC	840
	V V N K I R G T F K S V A V K A P G F G	

Fig. 2 (1 de 2)

Hoja Sustituida (Regla 26)

4/11

841	GACCCCGCCAAAGCCGATGCTGCAGGATATGGCCATTCTCACCGGTGGTCAGGTGATCAGC	900
	D R R K A N L Q D N A I L T G G Q V I S	
901	GAAGAGGTCGGCCTGAAGCTGGGAGAACCGCGACCTGTCCCTGCTAGGCAAGGCCGCCAAG	960
	E E V G L T L E N A D L S L L G K A R K	
961	GTCGTGCTCACCAGGACGAGACCACCATGCTCGAAGGGCCCGCGTGACACCGACGCCATC	1020
	V V V T K D E T T I V E G A G D T D A I	
1021	GCCGACGAGTGGCCAGATCCGCCAGGAGATCGAGAACAGCCACTCCGACTACGACCGT	1080
	A G R V A Q I R Q E I E N S D S D Y D R	
1081	GAGAAGCTGCAGGAGCCGCTGGCCAAAGCTGGCCCGGTGGTGTCTCGCGTGATCAAGGCCCGT	1140
	E K L Q E R L A K L A G G V A V I X A G	
1141	GCCGCCACCGAGGTGCAACTCAAGGAGCGCAACCAACCGCATCGAGGATCGCGTTCCCAAT	1200
	A A T E V E L K E R K H E I E D A V R N	
1201	GCCAAAGCCCGCGTGAAGGAGGCGATCGTCCCGCGTGGGGGTGTGACCTGTTGCAAGCG	1260
	A K A A V E E G I V A G G G V T L L Q A	
1261	GCCCCGACCCCTGGACGAGCTGAAGCTCAAGGCGACGAGGCGACCGCGCCCAACATCGTG	1320
	A P T L D E L K L E G D E A T G A N I V	
1321	AAGGTGGCGCTGGAGGCCCCGCTGAAGCAGATCGCCTTCAACTCCCGGCTGGAGCCCGGC	1380
	K V A L E A P L K Q I A P N S G L E P G	
1381	GTGGTGGCCGAGAGGTGCGCAACCTGCCCGCTGGCCACGGACTGAACCGTCAGACCGGT	1440
	V V A E K V R N L P A G H G L N A Q T G	
1441	GTCTACGAGGATCTGCTCGCTGCCCGCGTTGCTGACCCGTCAGGTGACCCGTTGGGCG	1500
	V Y E D L L A A G V A D P V K V T R E A	
1501	CTGCAGATGCGCGCTCCATCGCGCGCTGTTCTGACACCGAGGCGCTGCTTCCCGAC	1560
	L Q N A A S I A G L F L T T E A V V A D	
1561	AAGCCGGAAGGAGGAGGCTTCCGTTCCCGGTGGCGCGACATGGGTGACATGGATTTC	1620
	K P E K E K A S V P G G G D N G G M D P	
1621	TGA	1623
	*	

Fig. 2 (2 de 2)

Hoja Sustituida (Regla 26)

5/11

MT Cpn 10

1	GTGTCGAAGGTGAACATCAAGCCACTCGAGGACAGATTCTCGTGCAGGCCAACGAPGCC	60
	M A K V N I K P L E D K I L V Q A N E A	
61	GAGACCACGACCCGCTCCGGTCTGGTCAATCCTGACACCCCAAGGAGAAGCCGCAGGAG	120
	E T T T A S G L V I P D T A K E K P Q E	
121	GGCACCGTCCGTTGCCCTCGGCCCTGGCCGCTGGGACGAGGACGGGCSAGAGCCGATCCCG	180
	G T V V A V G P G R W D E D G E K R I P	
181	CTGGACGTTGCCGAGGGTGACACCGTCATCTACAGCAAGTACGGGCGGCACCGAGATCAAG	240
	L D V A E G D T V I Y S K Y G G T E I K	
241	TACACCGCCGAGGATACTGATCCTGTGCGGCAAGGACGTCCTGGCCGCTCCTTTCCAAG	300
	Y N G E E Y L I L S A R D V L A V V E K	
301	TAG	360

Fig. 3

Hoja Sustituida (Regla 26)

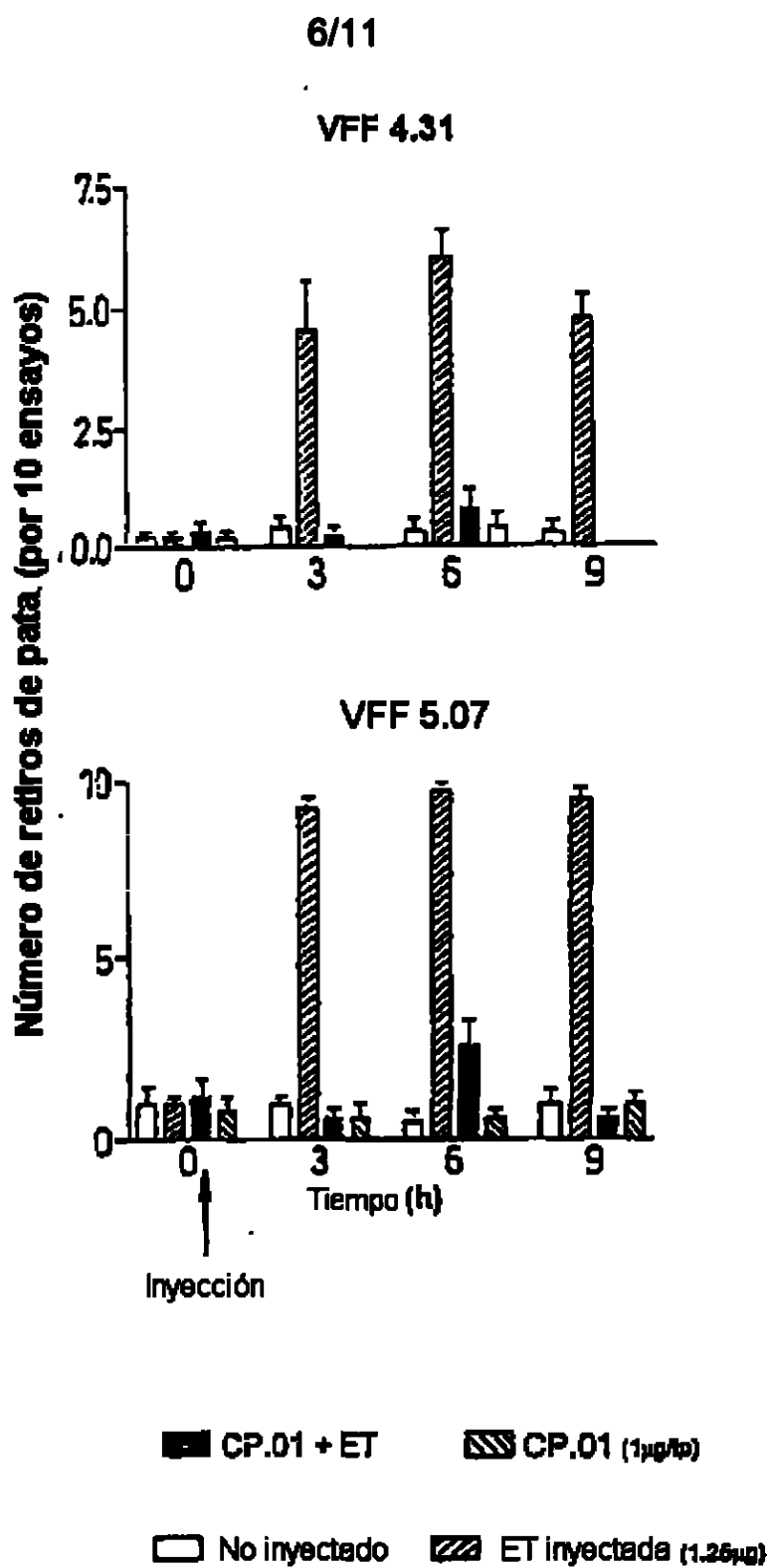


Fig. 4

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

7/11

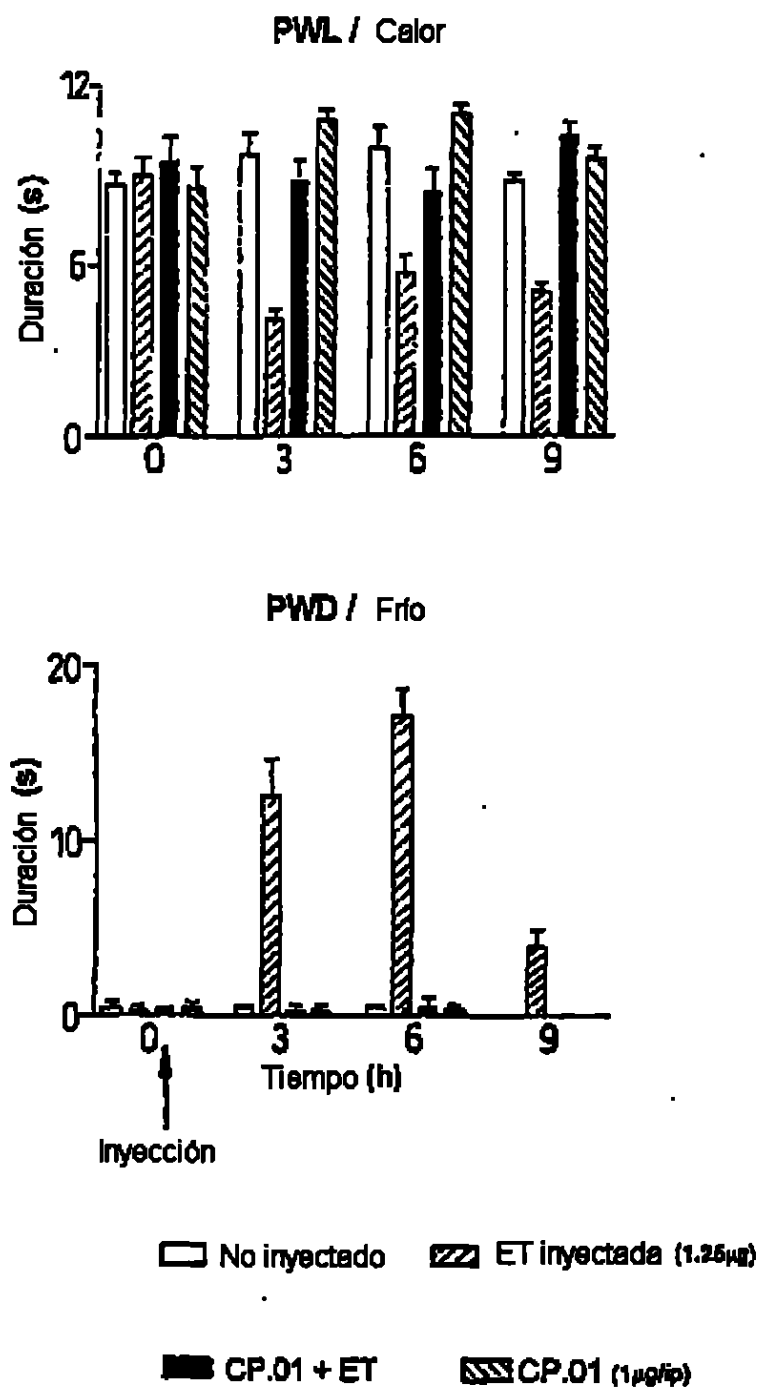


Fig. 5

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

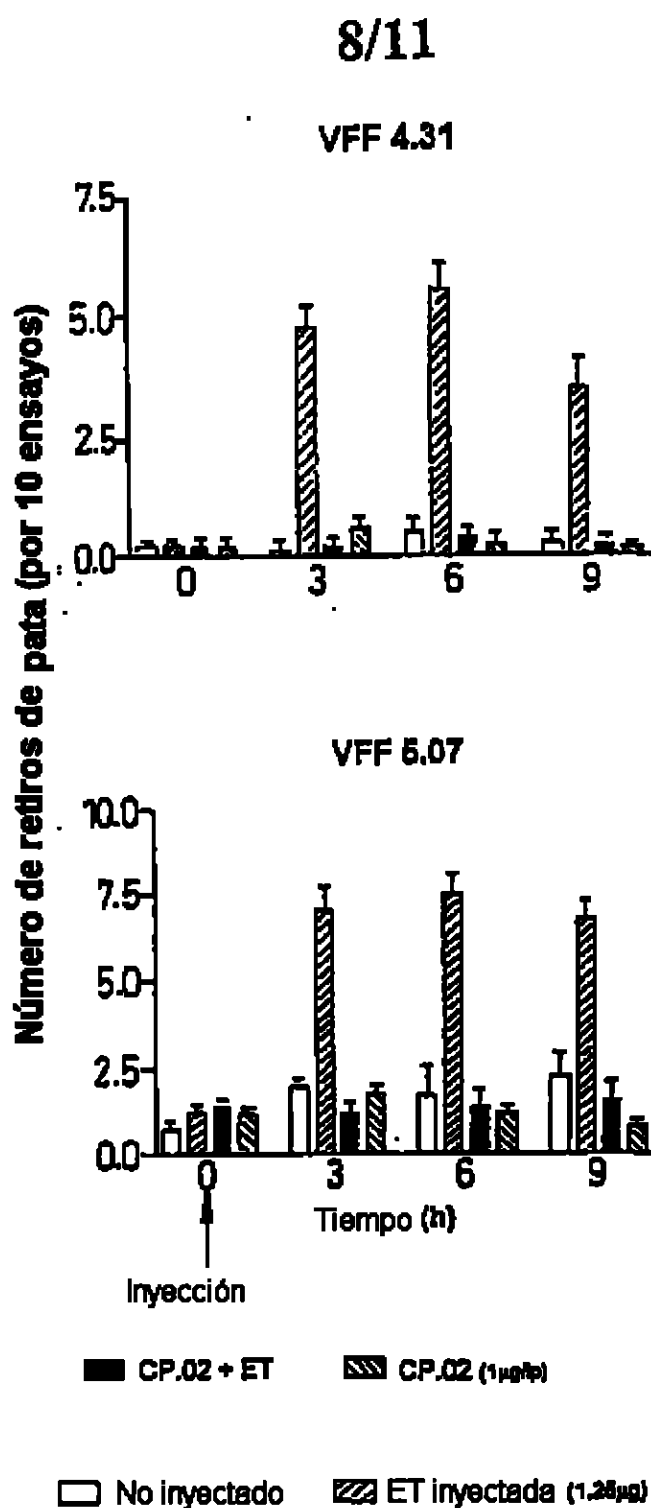


Fig. 6

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

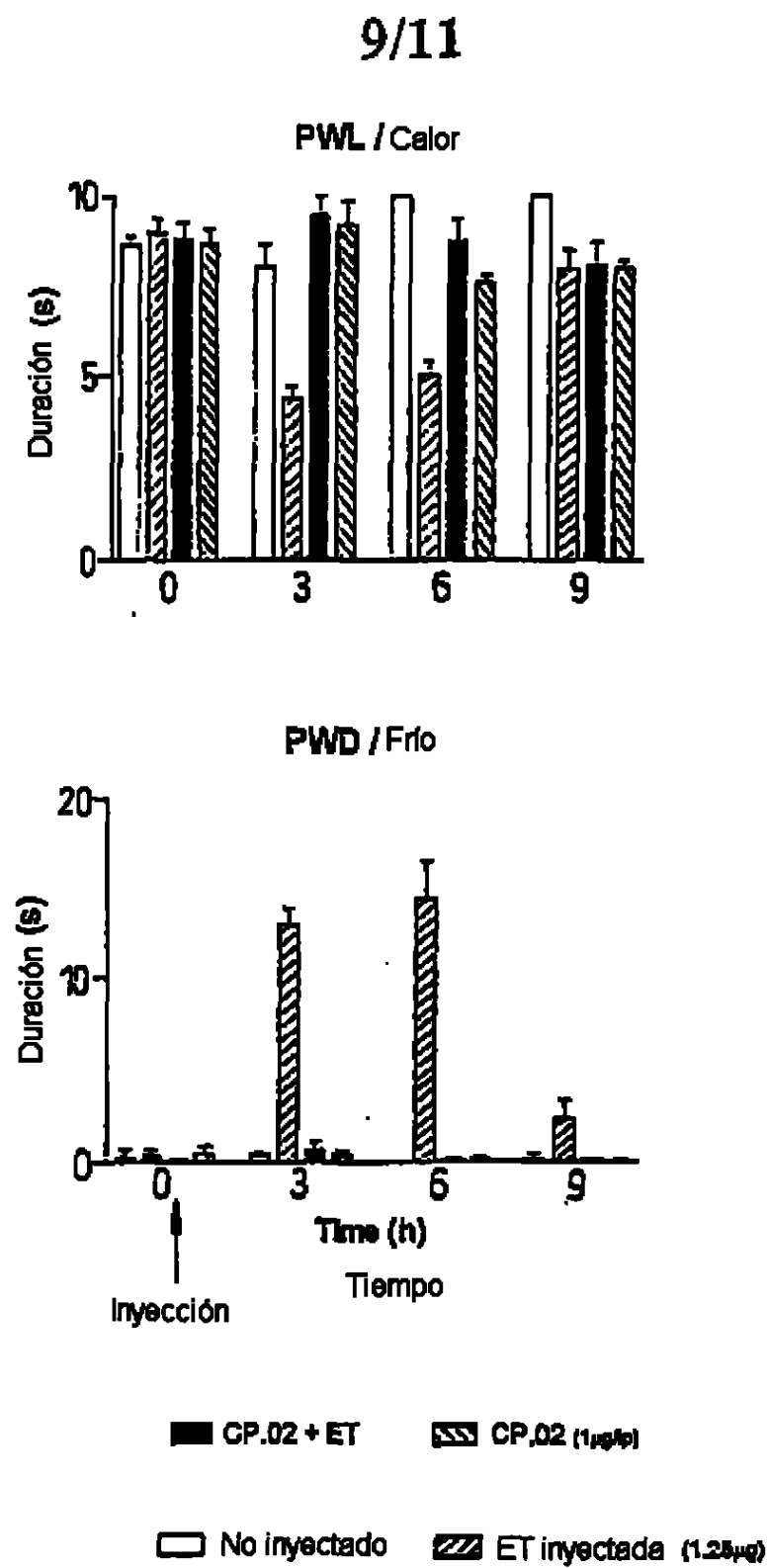


Fig. 7

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

10/11

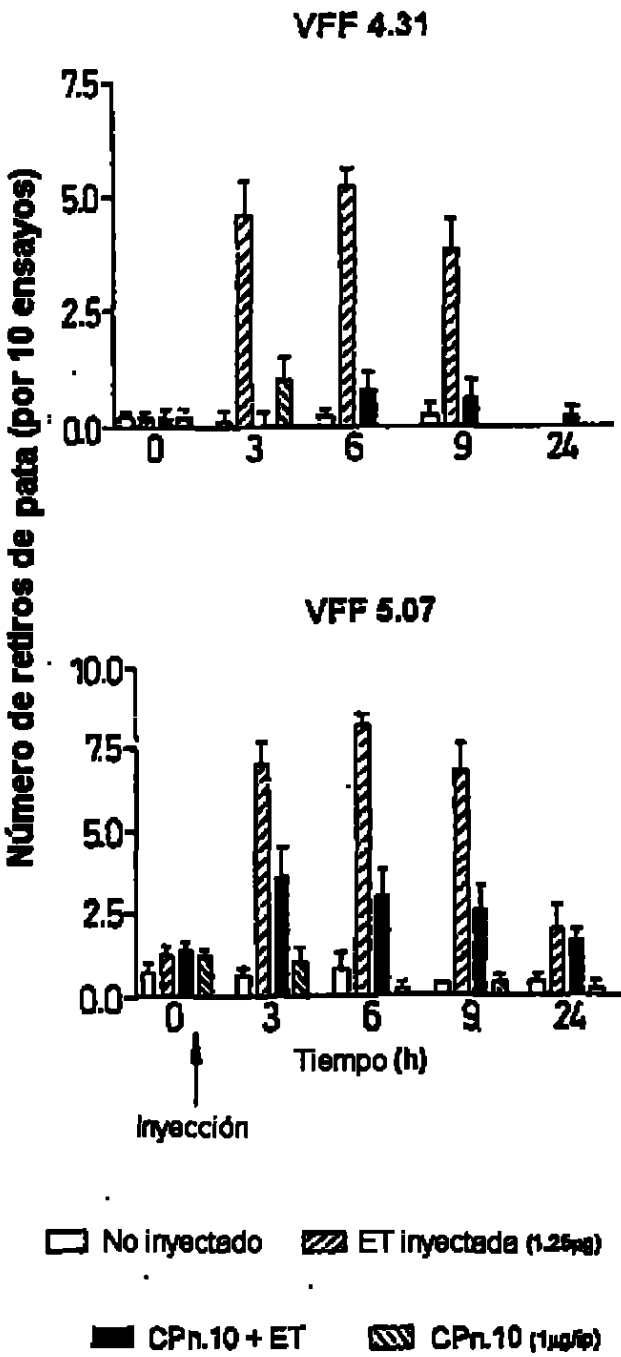


Fig. 8

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

82

11/11

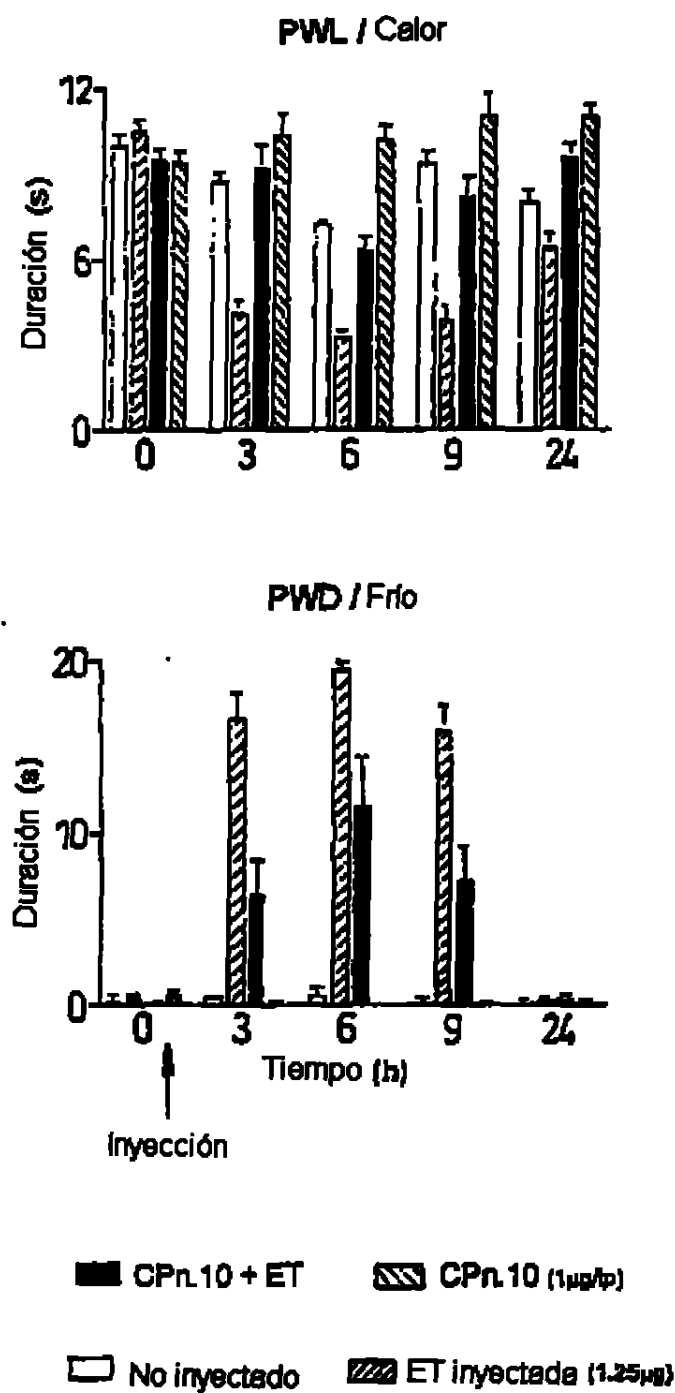


Fig. 9

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X] 19
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

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 y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se 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 trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 05054339 02100000

Folios : 53

Fecha (AMD) : 2005-05-03 15:46:09

Trámite : 011 PCT-PATENT 376 FASE MPCT 411 PRESENTAR

Dependencia : 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia