

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-154938- -00000-0000

Fecha: 2012-09-10 15:48:20 Dep. 2020 DIR NUEVASOR
Tra 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: MÉTODOS PARA TRATAR ÚLCERAS DE PIE DE DIABÉTICO.

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL A61K 38/08

71. SOLICITANTE: UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA

DOMICILIO: California, Estados Unidos de América.

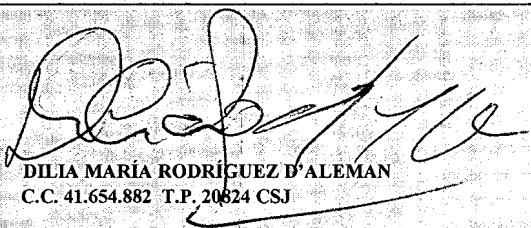
74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-154938- -00000-0000 Fecha: 2012-09-10 15:48:20 Dep: 2020 DIR NUEVASCR Tra: 11 PATENTEIYH Evt: 378 FASENACIONALI Act: 411 PRESENTACION Folios: 44	ación
---	---	-------

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2012/023484	Fecha 01 de Febrero de 2012
Publicación Internacional No.		WO 2012/106427 A2	Fecha 09 de Agosto de 2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
MÉTODOS PARA TRATAR ÚLCERAS DE PIE DE DIABÉTICO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 38/08		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 3740 McClintock Avenue Los Angeles,		No. TELÉFONO:	
CIUDAD: California 90089-2561,		CORREO ELECTRONICO:	
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados unidos de América		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados unidos de América	
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. RODGERS,		Kathleen, E.	Estadounidense
2.DIZEREGA,		Gere, S.	Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		ESTADO	CIUDAD
1. Estados unidos de América		California 90815,	Long Beach,
2. Estados unidos de América		California 93401,	San Luis Obispo,
DIRECCIÓN 4403 E. Galeano Street,			
4491 Greenbrier,			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RODRIGUEZ D'ALEMAN		DILIA MARIA	C.C. 41.654.882 T.P.20824 CSJ
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53 Piso 6		No. TELÉFONO 6181088	
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRONICO notificaciones@clarkemodet.com.co	
PAÍS Colombia		ELECTRÓNICO	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
Estados Unidos de América		US	61/438.780
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2011/02/02

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 12-80817 12-	Fecha 06/08/2012 10/09/2012
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción Nº de folios: 31		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones Nº Reivindicaciones: 18		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras Nº folios: 3		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

MÉTODOS PARA TRATAR ÚLCERAS DE PIE DE DIABÉTICO**Referencia cruzada**

5 Esta solicitud reivindica la prioridad a la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense Serie No. 61/438780 presentada en Febrero 2, 2011, incorporada aquí como referencia en su totalidad.

10 Antecedentes

La diabetes es común, incapacitante y conduce a la muerte. En los Estados Unidos, la diabetes ha alcanzado proporciones epidémicas. De acuerdo con la Asociación de Diabetes Americana, 15 aproximadamente 24 millones de personas (8% de la población Estadounidense total) tienen diabetes, y se diagnostican casi dos millones de nuevos casos en personas con edades de 20 años o más cada año. Si continúan las tendencias actuales, 1 de 3 Americanos 20 desarrollarán diabetes en algún momento de su vida, y aquellos con diabetes perderán, en promedio, 10-15 años de expectativa de vida. De manera importante, hasta 25% de las personas con diabetes desarrollarán una úlcera de pie de diabético, que resulta en 3 millones de úlceras de pie de diabético anualmente solo en los Estados Unidos. Más de la mitad de todas las úlceras 25 del pie se llegarán a infectar, requiriendo así hospitalización, y 1 de 5 requerirán una amputación que lleva a un alto riesgo de mortalidad.

000002

Sin dudas, la diabetes pone una tremenda presión económica en el sistema de salud Estadounidense. Los costos totales (directos e indirectos) de diabetes han alcanzado \$174 billones anualmente, y las personas diagnosticadas con diabetes tienen gastos médicos que son cerca de dos veces mayores que los gastos médicos para las personas sin diabetes. Los costos de hospitalización solo son de USD\$16,000 a USD\$20,000 para un paciente con una úlcera de pie de diabético, y los costos directos e indirectos de una amputación varían de USD\$20,000 a USD\$60,000 por paciente. Un estudio reciente por los investigadores en la Universidad de Chicago sugiere que los costos del tratamiento para la diabetes en los Estados Unidos alcanzarían USD\$336 miles de millones para el año 2034. Se necesitan modalidades de tratamiento efectivas en costo, avanzadas para la diabetes y su comorbilidad, que incluyen úlceras de pie de diabético, aún escasas, globalmente. De acuerdo con la Asociación de Diabetes Americana, para el año 2025 se espera que la prevalencia de la diabetes se eleve de 72% a 324 millones de personas alrededor del mundo.

Resumen de la Invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona métodos para tratar úlceras de pie de diabético, que comprende administrar a un paciente humano que sufre de una úlcera de pie de diabético una cantidad de un péptido de por lo menos 5 aminoácidos contiguos de Nle³A(1-7), o la sal del mismo, efectiva para tratar la úlcera de pie de diabético. En una realización, el

000003

péptido comprende Asp-Arg- Nle-Tyr-Ile-His-Pro (SEQ ID NO: 1), o la sal del mismo. En otra realización, el péptido consiste de Asp-Arg-Nle-Tyr-Ile-His-Pro (SEQ ID NO: 1), o la sal del mismo. En diversas realizaciones, la úlcera de pie de diabético es una provocada, por lo menos en parte, por neuropatía y presión resultante; la úlcera de pie de diabético comprende uno o más callos; y la úlcera de pie de diabético es una úlcera crónica. En una realización adicional, la úlcera crónica del pie no ha respondido a ningún otro tratamiento.

10

En otra realización, el péptido se administra tópicamente. En una realización adicional, el péptido se administra como una formulación tópica que forma una película continua que cubre el área completa de la úlcera diabética. En todavía una realización adicional, el péptido se administra en una formulación de hidrogel. En otra realización, el péptido se administra en una concentración de aproximadamente 0.03 % a aproximadamente 1% sobre una base en peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base de peso/peso (mg). En una realización adicional, el péptido se administra en una formulación de gel de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 4% de hidroxietil celulosa (HEC) sobre una base en peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base de peso/peso (mg).

20

Todas las realizaciones del primer aspecto de la invención se pueden combinar a menos que el contexto dicte otra cosa.

25

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas, que comprenden:

000004

(a) aproximadamente 0.5% a aproximadamente 4% de HEC sobre una base en peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base de peso/peso (mg); y

5 (b) un péptido de por lo menos 5 aminoácidos contiguos de Nle3 A(1-7), o la sal del mismo; en donde el péptido está presente en una concentración de aproximadamente 0.03 % a aproximadamente 1% sobre una base en peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base de peso/peso (mg).

10

En una realización, el péptido comprende Asp-Arg-Nle-Tyr-Ile-His-Pro (SEQ ID NO: 1), o la sal del mismo. En otra realización, el péptido consiste de Asp-Arg-Nle-Tyr-Ile- His-Pro (SEQ ID NO: 1), o la sal del mismo. En una realización adicional, 15 la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1% a aproximadamente 3% de HEC sobre una base en peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base de peso/peso (mg). En todavía una realización adicional, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2% de HEC sobre una base en peso (mg)/volumen 20 (ml), o sobre una base de peso/peso (mg). En otra realización, la formulación comprende una formulación de hidrogel. Todas las realizaciones del segundo aspecto de la invención se pueden combinar a menos que el contexto dicte otra cosa.

25 Breve Descripción de las Figuras

000005

La **Figura 1** es una gráfica que muestra las úlceras curadas mediante visita en la población de pacientes Por Protocolo (PP) que toma NorLeu³-A (1-7).

La **Figura 2** es una gráfica que muestra el porcentaje de úlceras completamente curadas (100 % de cerramiento de la herida) en la población de pacientes que toma NorLeu³-A (1-7) (también denominado como "DSC127").

La **Figura 3** es una gráfica que muestra el tiempo medio para curar completamente las úlceras (100 % de cerramiento de la herida) en la población de pacientes que toma NorLeu³-A (1-7) (también denominado como "DSC127").

Descripción Detallada de la invención

Todas las referencias citadas se incorporan aquí como referencia en su totalidad. Dentro de esta solicitud, a menos que se indique otra cosa, las técnicas utilizadas se pueden encontrar en cualquiera de las varias referencias bien conocidas tales como: *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (Sambrook, et al., 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press), *Gene Expression Technology* (Methods in Enzymology, Vol. 185, editado por D. Goeddel, 1991. Academic Press, San Diego, CA), "Guide to Protein Purification" in *Methods in Enzymology* (M.P. Deutscher, ed., (1990) Academic Press, Inc.); *PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications* (Innis, et al. 1990. Academic Press, San Diego, CA), *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique*, 2nd Ed. (R.I. Freshney. 1987. Liss, Inc. New York, NY), *Gene Transfer and Expression Protocols*, pp. 109-128, ed. E.J. Murray, The

000006

Humana Press Inc., Clifton, N.J.), y the Ambion 1998 Catalog (Ambion, Austin, TX).

Como se utiliza aquí, las formas singulares "un", "uno" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. "Y" como se utiliza aquí se utiliza intercambiabilmente con "o" a menos que se indique expresamente otra cosa.

10 Todas las realizaciones de cualquier aspecto de la invención se pueden utilizar en combinación, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona métodos para tratar úlceras de pie de diabético, que comprende administrar a un paciente humano que sufre de una úlcera de pie de diabético una cantidad de un péptido de por lo menos 5 aminoácidos contiguos de Nle³ A(1-7), o la sal del mismo, efectiva para tratar la úlcera de pie de diabético.

20

Como se demuestra en los ejemplos que siguen, los inventores han demostrados que los métodos de la invención se pueden utilizar para tratar úlceras de pie de diabético, y proporcionar mejora sustancial sobre las terapias estándar.

25

Nle³A(1-7) (o NorLeu³-A (1-7); también denominado como "DSC127") es un péptido que consiste de la secuencia de aminoácidos Asp-Arg-Nle-Tyr-Ile-His-Pro (SEQ ID NO: 1). En

000007

diversas realizaciones, el péptido administrado al paciente humano puede comprender o consistir de AspArg- Nle-Tyr-Ile (SEQ ID NO:2), Asp-Arg-Nle-Tyr-Ile-His (SEQ ID NO:3), o más preferiblemente Asp-Arg-Nle-Tyr-Ile-His-Pro (SEQ ID NO: 1), o sales de los mismos. Se pueden sintetizar químicamente o expresar recombinantemente el Nle3A (1-7) o las sales del mismo, cada uno de los cuales se puede llevar a cabo utilizando métodos estándar en la técnica.

En una realización, el péptido, o la sal del mismo, se administra en una concentración de aproximadamente 0.03 % a aproximadamente 1% sobre una base en peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base de peso/peso (mg). En diversas realizaciones adicionales, el péptido, o la sal del mismo, se administra en una concentración de aproximadamente 0.03% a aproximadamente 0.75%; aproximadamente 0.03% a aproximadamente 0.5%; aproximadamente 0.03% a aproximadamente 0.25%; aproximadamente 0.03% a aproximadamente 0.1%; aproximadamente 0.03% a aproximadamente 0.075%; aproximadamente 0.03% a aproximadamente 0.05%; y aproximadamente 0.03%; todos sobre una base en peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base de peso/peso (mg).

El paciente humano puede sufrir de diabetes Tipo I o diabetes Tipo II, y tiene una úlcera en el pie, definido como herida abierta en cualquier parte del pie (talón, pie medio, y parte delantera del pie).

000008

Como se utiliza aquí, "tratar" una úlcera de pie de diabético incluye

- (a) limitar la evolución en el tamaño, área, y/o profundidad de la úlcera del pie;
- (b) reducir el tamaño, área, y/o profundidad de la úlcera del pie;
- (c) aumentar el índice de curación y/o reducir el tiempo de curación;
- (d) curar la úlcera del pie (100% de epitelización sin drenaje); y
- (e) reducir la incidencia de la amputación o ralentización del tiempo para la amputación.

La úlcera del pie puede ser provocada por cualquier patología subyacente, que incluye pero no se limita a neuropatía, trauma, deformidad, altas presiones plantares, formación de callos, edema, y enfermedad arterial periférica. En realizaciones preferidas, la úlcera del pie de diabético humano es una provocada, por lo menos en parte, por neuropatía y presión resultante (peso que se lleva en la extremidad debido a la carencia de sensibilidad en el pie). Como se sabe por aquellos expertos en la técnica, las úlceras de pie de diabético humano tienden a producirse debido a neuropatía y presión, que difiere significativamente de, por ejemplo, heridas agudas por murinos. En una realización preferida adicional, la úlcera de pie de diabético comprende uno o más callos.

. 000009

En una realización adicional, la úlcera de pie de diabético es una úlcera crónica. Como se utiliza aquí, una úlcera de pie "crónica" es una que estado presente durante por lo menos 7 días sin reducción en el tamaño; preferiblemente por lo menos 14 días; 5 aún más preferiblemente, presente por lo menos 21 o 28 días sin reducción en el tamaño. En una realización preferida adicional que se puede combinar con cualquiera de estas realizaciones, la úlcera crónica del pie no ha respondido (es decir: no hay reducción en el tamaño, área, y/o profundidad de la úlcera del 10 pie; no hay curación de la úlcera del pie) a ningún otro tratamiento.

El péptido o la sal del mismo se puede administrar mediante cualquier ruta adecuada, preferiblemente por medio de 15 administración tópica. En una realización, los métodos de la invención pueden comprender administrar una formulación tópica tan frecuentemente como sea apropiado, es decir: una vez por día, dos veces por día, etc. Los métodos pueden comprender 20 adicionalmente la administración del péptido, o la sal del mismo durante un largo periodo según parezca deseable por el médico que atiende, por ejemplo, hasta la curación de la úlcera. Para la administración, se prefiere que la formulación tópica forme una película continua que cubra el área completa de la úlcera, que incluya los márgenes. En una realización preferida, la 25 formulación tópica se aplica con espesor de aproximadamente 0.25 a 2 mm; preferiblemente 0.5 a 1.5 mm; preferiblemente aproximadamente 1 mm de espesor.

. 000010

En una realización, la administración tópica comprende la administración en una formulación seleccionada del grupo que consiste de hidrogeles, cremas, ungüentos, pastas, y lociones. Las formulaciones se pueden aplicar en cualquier forma adecuada, que puede incluir cualesquier vendajes para heridas para sellar la formulación que se considere apropiada por el paciente humano o cuidador. Dichos vendajes de ejemplo, incluyen, pero no se limitan a, películas semipermeables, espumas, hidrocoloides, e hisopos de alginato de calcio.

10

Los métodos pueden comprender adicionalmente desbridamiento en y alrededor de la herida en combinación con la administración del péptido y las formulaciones del mismo. El desbridamiento de todo el tejido necrótico, callo, y tejido fibroso se realiza típicamente para el tratamiento de úlceras de pie de diabético. El tejido no saludable se desbrida nítidamente de con tejido con sangre para permitir la visualización completa del grado de la úlcera y para detectar los senos o abscesos. Se puede utilizar cualquier técnica de desbridamiento adecuada, como lo determina el médico que atiende. Posteriormente la herida se puede enjuagar vigorosamente con solución salina estéril o un limpiador no citotóxico luego de desbridamiento.

En otra realización, la formulación tópica comprende aproximadamente 0.5% a aproximadamente 4% de hidroxietil celulosa (HEC) sobre una base en peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base peso/peso (mg). En diversas realizaciones adicionales, la formulación tópica puede comprender aproximadamente 1% a

000011

aproximadamente 3% de HEC, o aproximadamente 2% de HEC, sobre una base en peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base de peso/peso (mg). Estas formulaciones que comprenden matrices HEC de bajo porcentaje (es decir: 2%) proporcionan un aumento 10 veces en la liberación de péptido durante un periodo de 24 horas de formulaciones tales como aquellas que comprenden 10% de carboximetilcelulosa (CMC), un resultado que no se esperaría por aquellos expertos en la técnica. Adicionalmente, los datos muestran que las matrices HEC son más biocompatibles que las formulaciones HPMC y CMC probadas.

Los péptidos, o la sal de los mismos se pueden administrar junto con uno o más de (a) un lioprotector; (b) un tensoactivo; (c) un agente de relleno; (d) un agente que ajusta la tonicidad; (e) un estabilizante; (f) un conservante (g) un regulador. En algunas realizaciones, el regulador en la composición farmacéutica es un regulador Tris, un regulador histidina, un regulador de fosfato, un regulador de citrato o un regulador de acetato. Los péptidos se pueden administrar con un lioprotector, por ejemplo sacarosa, sorbitol o trehalosa. En ciertas realizaciones, los péptidos se pueden administrar con un conservante por ejemplo cloruro de benzalconio, benzetonio, clorohexidina, fenol, m-cresol, alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, o-cresol, p-cresol, clorocresol, nitrato fenilmercúrico, timerosal, ácido benzoico, y diversas mezclas de los mismos. En otras realizaciones, los péptidos se pueden administrar con un agente de relleno, como glicina. En todavía otras realizaciones, los péptidos se pueden administrar

000012

con un tensoactivo por ejemplo, polisorbato-20, polisorbato-40, polisorbato- 60, polisorbato-65, polisorbato-80 polisorbato- 10 85, poloxámero-188, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monooleato de sorbitán, 5 trilaurato de sorbitán, tristearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, o una combinación de los mismos. Los péptidos se pueden administrar con un agente que ajusta la tonicidad, por ejemplo, un compuesto que hace la formulación sustancialmente isotónica o isoosmótica con sangre humana. Los agentes que ajustan la 10 tonicidad de ejemplo incluyen sacarosa, sorbitol, glicina, metionina, manitol, dextrosa, inositol, cloruro de sodio, arginina y clorhidrato de arginina. En otras realizaciones, los péptidos se pueden administrar con un estabilizante, por ejemplo, una molécula que, cuando se combina con el péptido que evita o 15 reduce sustancialmente la inestabilidad física y/o química de la proteína de interés en forma liofilizada o líquida. Los estabilizantes de ejemplo incluyen sacarosa, sorbitol, glicina, inositol, cloruro de sodio, metionina, arginina, y clorhidrato de arginina, parabeno, y combinaciones de metilparabeno y 20 propilparabeno.

En todos los aspectos y realizaciones de la invención, los ácidos adecuados que son capaces de formar sales con los péptidos incluyen, pero no se limitan a, ácidos inorgánicos tales como 25 ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido tiociánico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares; y los ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido

000013

pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido antranílico, ácido cinnámico, ácido naftaleno sulfónico, ácido sulfanílico y similares. Las bases adecuadas capaces de formar sales con los péptidos
5 incluyen, pero no se limitan a, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio y similares; y bases orgánicas tales como mono-, di- y tri-alquil y aril aminas (por ejemplo, trietilamina, diisopropil amina, metil amina, dimetil amina y similares) y etanol-aminas opcionalmente
10 sustituidas (por ejemplo, etanolamina, dietanolamina y similares).

Los péptidos o sales de los mismos se pueden derivar adicionalmente para proporcionar vida útil mejorada, por ejemplo,
15 al unirse a polietilenglicol. Los péptidos o sales de los mismos pueden comprender L-aminoácido, D-aminoácidos (que son resistentes a las proteasas específicas a L-aminoácido in vivo), una combinación de D- y L-aminoácidos, y diversos aminoácidos "diseñadores" (por ejemplo, P-metil aminoácidos, Ca-metil
20 aminoácidos, y Na-metil aminoácidos, etc.) para transmitir propiedades especiales.

Los polipéptidos pueden ser el agente activo único en la composición farmacéutica, o la composición puede comprender
25 adicionalmente uno o más otros agentes activos adecuados para tratar úlceras de pie de diabético, tales como antibióticos. Los métodos se pueden utilizar en conjunto con otras terapias para úlceras del pie, que incluyen pero no se limitan a terapia de

000014

herida de presión negativa, férulas de contacto total, caminadores de férula removibles, mediozapatos, becaplermina, control de infección, y terapia de oxígeno hiperbárico.

5 Los métodos pueden incluir cualesquier otras realizaciones como se describe en el ejemplo que sigue. Se pueden utilizar dichas realizaciones en cualquier combinación en los métodos de la invención, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

10 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas, que comprenden:

(a) aproximadamente 0.5% a aproximadamente 4% de HEC sobre una base en peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base de peso/peso
15 (mg); y

(b) un péptido de por lo menos 5 aminoácidos contiguos de Nle3 A(1-7), o la sal del mismo; en donde el péptido está presente en una concentración de aproximadamente 0.03 % a
aproximadamente 1% sobre una base en peso (mg)/volumen (ml), o
20 sobre una base de peso/peso (mg).

Se demuestra aquí que las formulaciones farmacéuticas son particularmente efectivas para tratar úlceras de pie de diabético, tales como úlceras de pie de diabético crónicas que no
25 se tratan efectivamente utilizando terapias estándar.

En una realización, el péptido comprende Asp-Arg-Nle-Tyr-Ile-His-Pro (SEQ ID 25 NO: 1), o la sal del mismo. En otra

000015

realización, el péptido consiste de Asp-Arg-Nle-Tyr-Ile- His-Pro (SEQ ID NO: 1), o la sal del mismo.

En una realización, el péptido, o la sal del mismo, está presente en la formulación en una concentración de aproximadamente 0.03 % a aproximadamente 1% sobre una base en peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base de peso/peso (mg). En diversas realizaciones adicionales, el péptido, o la sal del mismo, está presente en la formulación en una concentración de aproximadamente 0.03% a aproximadamente 0.75%; aproximadamente 0.03% a aproximadamente 0.5%; aproximadamente 0.03% a aproximadamente 0.25%; aproximadamente 0.03% a aproximadamente 0.1%; aproximadamente 0.03% a aproximadamente 0.075%; aproximadamente 0.03% a aproximadamente 0.05%; y aproximadamente 0.03%; todos sobre una base en peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base de peso/peso (mg).

En una realización adicional, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1% a aproximadamente 3% de HEC sobre una base en peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base de peso/peso (mg). Estas formulaciones que comprende matrices HEC de bajo porcentaje (es decir: 2%) proporcionado en un aumento de 10 veces en la liberación de péptido durante un periodo de 24 horas de formulaciones tales como aquellas que comprenden 10 % de carboximetilcelulosa (CMC), un resultado que se esperaría por aquellos expertos en la técnica. Adicionalmente, los datos muestran que las matrices HEC son más biocompatibles que HPMC y las formulaciones CMC probadas. En todavía una realización

000016

adicional, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2% de HEC sobre una base en peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base de peso/peso (mg). En otra realización, la formulación comprende una formulación de hidrogel.

5

En una realización, la formulación es formulación con base en gel tópica seleccionada del grupo que consiste de hidrogeles, cremas, ungüentos, pastas, y lociones. La formulación se administra con el fin de formar una película continua que cubre el área completa de la úlcera, que incluye los márgenes, sin escurrir. En una realización preferida, la formulación tópica se aplica con un espesor de aproximadamente 0.25 a 2 mm; preferiblemente 0.5 a 1.5 mm; preferiblemente aproximadamente 1 mm de espesor. En otra realización no limitante la formulación se aplica a aproximadamente 0.075 mL por cm² de área de superficie.

En todos los aspectos y realizaciones de la invención, los ácidos adecuados que son capaces de formar sales con los péptidos incluyen, pero no se limitan a, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido tiociánico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares; y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido antranílico, ácido cinnámico, ácido naftaleno sulfónico, ácido sulfanílico y similares. Las bases adecuadas capaces de formar sales con los péptidos incluyen, pero no se limitan a, bases inorgánicas tales como

000017

hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio y similares; y bases orgánicas tales como mono-, di- y tri-alquil y aril aminas (por ejemplo, trietilamina, diisopropil amina, metil amina, dimetil amina y similares) y etanol-aminas opcionalmente
5 sustituidas (por ejemplo, etanolamina, dietanolamina y similares).

Las formulaciones farmacéuticas pueden comprender adicionalmente (a) un lioprotector; (b) un tensoactivo; (c) un
10 agente de relleno; (d) un agente que ajusta la tonicidad; (e) un estabilizante; (f) un conservante y/o (g) un regulador. En algunas realizaciones, el regulador en las formulaciones farmacéuticas es un regulador Tris, un regulador de histidina, un regulador de fosfato, un regulador de citrato o un regulador de
15 acetato. Las formulaciones farmacéuticas también pueden incluir un lioprotector, por ejemplo sacarosa, sorbitol o trehalosa. En ciertas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas incluyen un conservante por ejemplo cloruro de benzalconio, benzetonio, clorohexidina, fenol, m-cresol, alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, o-cresol, p-cresol, clorocresol,
20 nitrato fenilmercúrico, timerosal, ácido benzoico, y diversas mezclas de los mismos. En otras realizaciones, las formulaciones farmacéuticas incluyen un agente de relleno, como glicina. En todavía otras realizaciones, las formulaciones farmacéuticas
25 incluyen un tensoactivo por ejemplo, polisorbato-20, polisorbato-40, polisorbato- 60, polisorbato-65, polisorbato-80 polisorbato- 85, poloxámero-188, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monostearato de sorbitán, monooleato

000018

de sorbitán, trilaurato de sorbitán, tristearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, o una combinación de los mismos. Las formulaciones farmacéuticas también pueden incluir un agente que ajusta la tonicidad, por ejemplo, un compuesto que hace a la
5 formulación sustancialmente isotónica o isoosmótica con sangre humana. Los agentes que ajustan la tonicidad de ejemplo incluyen sacarosa, sorbitol, glicina, metionina, manitol, dextrosa, inositol, cloruro de sodio, arginina y clorhidrato de arginina. En otras realizaciones, las formulaciones farmacéuticas incluyen
10 adicionalmente un estabilizante, por ejemplo, una molécula que, cuando se combina con una proteína de interés evita o reduce sustancialmente y/o la inestabilidad física de la proteína de interés en forma líquida o liofilizada. Los estabilizantes de ejemplo incluyen sacarosa, sorbitol, glicina, inositol, cloruro
15 de sodio, metionina, arginina, y clorhidrato de arginina.

Los péptidos o sus sales se pueden derivar adicionalmente para proporcionar vida útil mejorada, por ejemplo, al unirse a polietilenglicol. Los péptidos o sus sales puede comprender L-
20 aminoácidos, D-aminoácidos (que son resistentes a proteasas específicas de L-aminoácido in vivo), una combinación de D- y L-aminoácidos, y diversos aminoácidos "diseñador" (por ejemplo, P-metil aminoácidos, Ca-metil aminoácidos, y Na-metil aminoácidos, etc.) para transmitir propiedades especiales.

25

El péptido puede ser el agente activo solo en la composición farmacéutica, o la composición puede comprender adicionalmente no o más otros agentes activos adecuados para tratar úlceras

000019

diabéticas. Las formulaciones pueden incluir cualesquier otras realizaciones como se describe en el ejemplo que sigue. Se pueden utilizar dichas realizaciones en cualquier combinación en las formulaciones de la invención, a menos que el contexto dicte
5 claramente otra cosa.

Ejemplo: Ensayo Clínico Fase 2 Controlado por Placebo, Doble Ciego, de Grupo Paralelo, Aleatorio *para Evaluar la Seguridad y Efectividad de NorLeu³-A(1 - 7) en el Tratamiento de Sujetos*
10 *con Úlceras Diabéticas*

El estudio fue diseñado como un ensayo multicentro, controlado por placebo, doble ciego, de grupo paralelo, aleatorio. Después de 14-días del mejor cuidado para evaluar la
15 curación de la úlcera y asegurar que las heridas son crónicas, cuatro semanas de tratamiento activo luego siguen por ocho semanas de observación y evaluación. El estudio compara los efectos de las dos concentraciones de NorLeu³-A(1-7) y placebo, mide la eficacia clínica y seguridad. Se evalúa la integridad del
20 tejido sostenido para todos los sujetos durante un periodo que finaliza en 12 semanas después del cerramiento completo de la herida.

Los sujetos se aleatorizan en una relación 1: 1 : 1 en uno
25 de los tres grupos de tratamiento:

Grupo 1: Control de Vehículo Placebo sin NorLeu³- A (1 - 7)

(también denominado como "DSC127") 1 0 (2% de
000020

hidroxietil celulosa (HEC) con 0.1% de metil parabeno,
0.02% de propil parabeno)

Grupo 2: 0.03 % de NorLeu³-A(1-7) en Vehículo

5

Grupo 3: 0.01% de NorLeu³-A(1-7) en Vehículo 15

El periodo de tratamiento de cuatro semanas requerido para
aplicación diaria del tratamiento en el sitio de la herida. La
10 primera aplicación cada semana es en la clínica y para el resto
de la semana el paciente autoadministra el tratamiento. Si ocurre
la curación de la herida durante los periodos de tratamiento o
evaluación se conduce una visita de evaluación final y se evalúa
la integridad 4 y 12 semanas después (usualmente las semanas 16 y
15 24 del estudio).

Criterios de Inclusión

Los siguientes pacientes se consideran elegibles para
20 participación en el estudio:

- 1) sujetos ambulatorios masculinos o femeninos quienes tienen
por lo menos 18 años de edad en selección
- 2) Al inicio del Periodo de Selección y luego de vinculación en
25 el estudio, tienen por lo menos una úlcera diabética
neuropática plantar de Wagner no curada crónica Grado 1 o
Grado 2 (úlceras de espesor completo o parcial y no implican
hueso, tendón o diáfisis (palpación del tendón o diáfisis),

000021

y que no tienen signos de infección o mielitis) entre 1.0-6.0 cm² en el pie medio o parte delantera del pie, que incluye los dedos pero que excluye el talón. No curado se define como presente para un mínimo un mes pero no mayor de diez meses con menos de 30 % de reducción en el tamaño en respuesta al tratamiento (tratamiento sin estudio, pero incluye descarga) durante el Periodo de Selección. Si se presenta más de una úlcera que cumpla con los criterios de inclusión, se estudia y se trata la más grande de acuerdo con el protocolo. Se tratan úlceras sin estudio de acuerdo con la mejor práctica institucional, utilizando descarga por protocolo.

3) Tienen un Índice Braquial de Tobillo (ABI) mayor de 0.7 para neuroisquemia o mayor de 0.8 para DFU neuropático.

4) Tienen una Presión de Oxígeno de Tejido (TcPO₂) mayor de 40 mm Hg o presión sistólica de los dedos mayor de más de 50 mmHg para asegurar el potencial de curación.

5) Tienen diabetes Tipo I o Tipo II bajo control metabólico como se confirma por una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) de menos de o igual a 12%, y un nivel de creatinina en suero de no más de 3mg/dL obtenido dentro de los 3 meses de vinculación en el estudio.

6) Evalúa el nivel inicial de neuropatía del pie utilizando filamentos Semmes-Weinstein. Se considera que los pacientes tienen suficiente neuropatía específica de sitio por pérdida de sensibilidad protectora (LOPS) si son incapaces de sentir un monofilamento # 5.07 aplicado a por lo menos 5 de los siguientes 7 sitios (28) en el pie de estudio:

000022

- o planta hasta los dedos y metatarsos 1, 3 y 5 (3 sitios)
- o planta hasta la parte media del pie y lateral (2 sitios)
- 5 o talón de la planta (1 sitio) o primer espacio intermedio distal dorsal (1 sitio)
- 7) Sujetos femeninos en edad fértil deben tener prueba de embarazo negativa al momento del inicio de la terapia de estudio.
- 10 8) Sujetos femeninos en edad fértil deben haber estado dispuestos a utilizar un método médicamente aceptable de control de nacimiento, tal como Essure®, contracepción hormonal (píldoras orales, dispositivo implantable o parche para la piel), dispositivo intrauterino, ligación de tubo o barrera doble, durante el periodo de tratamiento y evaluación de la participación del estudio.
- 15 9) Capacidad y disposición para entender y cumplir con los procedimientos del estudio y para dar consentimiento informado por escrito antes de vinculación en el estudio o inicio de los procedimientos de estudio.
- 20

25 **Criterios de Exclusión**

Si un sujeto cumple con cualquiera de los siguientes criterios, él o ella se excluyen del estudio:

000023

- 1) tiene una hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de medicación del estudio.
- 2) Exposición a cualquier agente de investigación dentro 30 días luego de entrada en el estudio.
- 3) Mujeres que están embarazadas o lactando.
- 4) Mujeres que no desean utilizar un método médicamente aceptable de control de natalidad, tal como Essure®, contracepción hormonal (píldoras orales, dispositivos implantables o parches para la piel), dispositivo intrauterino, ligación de tubo o barrera doble, durante el periodo de tratamiento u evaluación de la participación en el estudio.
- 5) Enfermedad maligna activa de cualquier tipo. Un sujeto, quien ha tenido una enfermedad maligna en el pasado, que se trata y está actualmente libre de enfermedad, se puede considerar para entrada en el estudio.
- 6) Insuficiencia renal crónica (creatinina en suero durante detección es mayor de 3.0 g/dL obtenida dentro de 3 meses luego de vinculación en el estudio).
- 7) Disfunción hepática crónica evidenciada por niveles de transaminasa dos veces mayores de lo normal.
- 8) Recibe hemodiálisis o terapia de diálisis peritoneal ambulatoria crónica (CAPD).
- 9) Presión sanguínea en reposo (al momento de la visita inicial del Periodo de Selección) que excede 160 sistólica y/o 90 diastólica mmHg en 3 lecturas consecutivas por lo menos 15 minutos aparte.

000024

- 10) Antes de terapia de radiación del pie con la úlcera bajo estudio.
- 11) Uso actual de corticosteroides (dentro de 8 semanas pasadas), inmunosupresores (dentro de 8 semanas pasadas).
- 5 12) Se sabe que es VIH positivo.
- 13) Los sujetos cuya úlcera es principalmente isquémica en etiología cuando se diagnostican por un ABI de < 0.7 o presión sistólica del pie mayor $< 40\text{mmHg}$ o $\text{TcPO}_2 < 40\text{ mmHg}$ en la posición supino y $< 40\text{mmHg}$ mientras está en reposo,
10 medido en la parte delantera del pie con el grupo de electrodos a 44 C.
- 14) Anemia de células falciformes, enfermedad de Raynaud u otra enfermedad vascular periférica.
- 15) Historia actual de abuso de drogas.
- 15 16) Sujetos que reciben un agente biológico para incluir factores de crecimiento y equivalentes de piel (RegranexTM, ApligrafTM, o DermagraftTM) dentro de 30 días pasados.
- 17) Sujetos con diabetes no controlada definida como un nivel de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) $> 12\%$, o un nivel de
20 creatinina en suero de más de 3 g/dL obtenido dentro de 3 meses de vinculación en el estudio determinado en dos ocasiones separadas por lo menos 3 semanas aparte.
- 18) Sujeto con una úlcera que se determina se infecta clínicamente y requiere antimicrobianos tópicos o agentes
25 conocidos por afectar la curación de la herida o que ha tomado antibióticos sistémicos durante más de 7 días por cualquier razón.

000025

19) Sujeto con Wagner Grado 3 o DFU mayor, absceso profundo o infección de la articulación o tendón, o gangrena u osteomielitis.

20) Un EKG con una prolongación inicial marcada de intervalo QT/QTc (por ejemplo, demostración repetida de intervalo QTc interval > 450 milisegundos (ms))

Un total de 80 sujetos se involucra en el estudio; 27 se aleatorizan en la dosis de 0.03% de NorLeu³-A(1-7), 25 se aleatorizan con placebo y 28 se aleatorizan con 0.01% de dosis. Todos los sujetos también reciben mejor estándar de cuidado, que incluyen desbridamiento, limpieza de heridas, aplicación de un vendaje oclusivo y descarga apropiado estandarizado.

15 Resultados

Los resultados recientes de un ensayo clínico Fase 2 con NorLeu³-A(1-7) en pacientes con úlceras de pie de diabético muestran que la proporción de las úlceras de estudio curadas mediante 12 semanas como se define por 100% epitelializadas sin drenaje, así como también como todos los criterios de valoración secundarios. El ensayo clínico multicentro, controlado por placebo, doble ciego de 80 sujetos que reciben una de dos dosis de NorLeu³-A(1-7) (0.03 % y 0.01 %) o vehículo placebo (2% de hidroxietilcelulosa en regulador de fosfato con control de 0.1% de metil parabeno y 0.02% de propil parabeno), además del mejor estándar de cuidado (que incluye desbridamiento). El fármaco es

000026

bien tolerado y no existen eventos adversos significativos asociados con tratamiento de NorLeu³-A(1-7).

En la población de Intención de Tratar (ITT) (todos los
5 sujetos recibieron cualquier medicación de estudio y de los que
están disponibles datos post-iniciales): Los resultados muestran
que 54 % de las heridas de diabéticos tratados con 0.03 % (alta
dosis) de NorLeu³-A(1-7) lograron 100 % de cerramiento en 12
semanas o menos, comparado con 33 % de los pacientes que
10 recibieron control de placebo, y 30 % de pacientes que recibieron
la dosis de 0.01 % (baja dosis) de NorLeu³-A(1-7). Con base en
análisis de cociente de probabilidades, los pacientes tratados
con NorLeu³-A(1-7) 0.03 % tienen 2.3 veces más probabilidad que
tengan sus heridas completamente curadas cuando se compara con
15 pacientes con placebo/estándar de cuidado.

En la población Por Protocolo (PP) (todos los pacientes que
no tienen una violación de protocolo principal afectan la
eficacia): Los resultados muestran que 65 % de las heridas de
20 diabéticos tratados con dosis de 0.03 % de NorLeu³-A(1-7) logra 100
% de cerramiento en 12 semanas o menos, comparado con 38 % de los
pacientes que recibieron control de placebo, y 28 % de los
pacientes que recibieron la dosis 0.01 % de NorLeu³-A(1-7). Ver
Figuras 1-3. Con base en análisis de cociente de probabilidades,
25 los pacientes tratados con NorLeu³-A(1-7) 0.03 % son 3.0 veces
más probablemente que tengan sus heridas completamente curadas
cuando se compara con pacientes tratados con placebo/estándar de
cuidado.

000027

La dosis alta de NorLeu³-A(1-7) excede bien el objetivo de medición de los criterios de valoración primarios del ensayo de una mejora en los 15 puntos de porcentaje en la curación completa de las heridas dentro de una duración de 12 semanas del estudio para las poblaciones ITT (21 % de aumento) y PP (27 % de aumento) comparado con placebo.

En ensayo no fue diseñado para significancia estadística, sin embargo existe una mejora estadísticamente significativa ($p=0.049$) del 50% en el índice de curación en la población PP de alta dosis a lo largo de 12 semanas de tratamiento comparado con el brazo de control, como se mide por la profundidad de la úlcera utilizando análisis de covarianza.

Los índices de curación de herida para los pacientes en NorLeu³-A(1-7) son destacables con el análisis ITT que muestra un aumento de 21 % y el análisis PP muestra un aumento de 27 % sobre el brazo de placebo.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association, Consensus development conference on diabetic foot wound care. *Diabetes Care* 1999; 22: 1354-1 360.
2. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM, Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. *Diabetes Care* 1990; 13 :5 13-521.

000028

3. Rodgers KE, Roda N, Felix JC, Espinoza T, Maldonado S, diZerega GS. Histological evaluation of the effects of angiotensin peptides on wound repair in diabetic mice. *Experimental Dermatology* 2003; 12(6):784-790.
- 5 4. Rodgers K, Xiong S, Felix J, Roda N, Espinoza T, Maldonado S, diZerega GS. Development of angiotensin (1-7) as an agent to accelerate dermal repair. *Wound Repair Regen* 2001; 9:238-250.
- 10 5. Rodgers KE, Espinoza T, Felix J, Roda N, Maldonado S, diZerega GS. Acceleration of healing, reduction of fibrotic scar, and normalization of tissue architecture by an angiotensin analogue, Norleu³-A (1-7). *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 1195-1206.
- 15 6. Wagner, FJ. A classification and treatment program for diabetic, neuropathic, and dysvascular foot problems. *Am Acad of Orthopaedic Surgeons. Instructional Course Lecture* 1979; 28: 143-165.
- 20 7. Foster AV, Eaton C, McConville DO, Edmonds ME. Application of OpSite film: a new and effective treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Med* 1994; 11(8):768- 772.
8. Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care* 2003;26: 1879- 1882.
- 25 9. Rodgers, KE, Abiko M, Girgis W, St. Amand KM, Campeau JD, diZerega GS. Acceleration of dermal tissue repair by Angiotensin 11. *Wound Repair Regen* 1997;5: 175- 183.

000029

10. Rodgers, KE, DeCherney AH, St. Amand KM, Dougherty WR, Felix JC, Girgis W, diZerega GS. Histologic alterations in dermal repair after thermal injury: effects of topical angiotensin 11. *Burn Care y Rehabilitation* 1997; 18:38 1-388.
- 5 11. Okuyama N, Roda N, Guerrero A, Dougherty W, Nguyen T, diZerega GS, Rodgers KE. Effect of angiotensin II on the viability, vascularity of random flaps in a rat model. *Annals Plastic Surgery Res* 1999; 68:913-918.
- 10 12. Rodgers KE, Ellefson DD, Espinoza T, Roda N, Maldonado S, diZerega GS. Effect of NorLeu³- A (1-7) on scar formation over time after full thickness incision injury in the rat. *Wound Repair Regen* 2005; 13:309-317.
- 15 13. Santos RA, Brosnihan KB, Chappell MC, Pesquero J, Chernicky CL, Greene LJ, and Ferrario CM. Converting enzyme activity and angiotensin metabolism in the dog brainstem. *Hypertension* 1988; 11 (suppl): I-53-1-57.
14. Santos RAS, Brosnihan KB, Jacobsen DW, DiCorleto P, and Ferrario CM. Production of Ang-(1-7) by human vascular endothelium. *Hypertension* 1992; 19(suppl): II-56-11-61.
- 20 15. Santos et al. Characterization of a new angiotensin antagonist selective for angiotensin- (1-7): evidence that the actions of angiotensin-(1-7) are mediated by specific angiotensin receptors. *Brain Res Bull* 1994; 35:293-298.
- 25 16. Yamamoto K, Chappell MC, Brosnihan KB, Ferrario CM. In vivo metabolism of angiotensin 1 by neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11) in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1992; 19:692-696.

000030

17. Chappell MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM.
Processing of angiotensin peptides by NG108-15 neuroblastoma
X glioma hybrid cell line. *Peptides* 1990; 22:375-380.
18. Chappell MC, Jacobsen DW, Tallant EA. Characterization of
5 angiotensin II receptor subtypes in pancreatic acinar AR42J
cells. *Peptides* 1995; 16:741-747.
19. Chappell MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM.
Conversion of angiotensin I to angiotensin-(1-7) by thimet
oligopeptidase (E.C.3.4.24.15) in vascular smooth muscle
10 cells. *J Vasc Biol Med* 1995; 5: 129-137.
20. Daemen MJAP, Lombardi DM, Bosman FT, Schwartz SM..
Angiotensin II induces smooth muscle cell proliferation in
the normal and injured rat arterial wall. *Circ Res* 1991;
68:450-56.
- 15 21. Dzau VE, Pratt R, Gibbons G, Schunkert H, Lorell B,
Ingelfinger J. Molecular mechanism of angiotensin in the
regulation of vascular and cardiac growth. *J Mol Cell
Cardiol* 1989; 21 [Suppl III]: S7.
22. Naftilan AJ, Pratt RE, Dzau VJ. Induction of platelet-
20 derived growth factor A-chain and c-myc gene expression by
Angiotensin II in culture rat vascular smooth muscle cells.
J Clin Invest 1989; 83: 1419-24.
23. Stouffer GA, Owens GK. Angiotensin II induced mitogenesis of
spontaneously hypertensive rat derived cultured smooth
25 muscle cells is dependent on autocrine production of
transforming growth factor- β . *Circ Res* 1992; 70:820-28.

000031

24. Koibuchi Y, Lee WS, Gibbons GH, Pratt RE. Role of transforming growth factor β -1 in the cellular growth response to Angiotensin II. *Hypertension* 1993; 21: 1046-50.
25. Kawahara Y, Sunako M, Tsuda T, Fukazaki H, Fukumoto Y, Takai
5 Y. Angiotensin II induces expression of the c-fos gene through protein kinase C activation and calcium ion mobilization in cultured vascular smooth muscle cells. *BBRC* 1988; 150:52-9.
26. Mangiarua EI, Palmer VL, Lloyd LL, McCumbee WD. Platelet-
10 derived growth factor mediates angiotensin II-induced DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. *Arch Physiol Biochem* 1997; 105(2): 15 1-7.
27. Su EJ, Lombardi DM, Wiener J, Daemen MJ, Reidy MA, and
15 Schwartz MA. Mitogenic effect of angiotensin II on the rat carotid arteries and type II o III mesenteric microvessels but not type I mesenteric microvessels is mediated by endogenous basic fibroblast growth factor. *Circ Res* 1998; 82:321.
28. Rodgers LC. Driver VR, Armstrong DG. Assessment of the
20 diabetic foot. In Krasner DL, Rodeheaver GT, Sibbald RG eds. *Chronic Wound Care: A Clinical Source Book for Healthcare Professionals*. 4th ed. Malvern PA: HMP Communications, 2007: 549-556.
29. Bolton L, McNees P, van Rijswijk L et al. Wound healing
25 outcomes using standardized care. *JWOCN* 2004; 31:65-71.

000032

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

1. Un método para tratar úlceras de pie de diabético, que
5 comprende administrar a un paciente humano que sufre de una
úlceras de pie de diabético una cantidad de un péptido de por
lo menos 5 aminoácidos contiguos de Nle3 A(1-7) efectiva
para tratar la úlcera de pie de diabético.
- 10 2. El método de la reivindicación 1, en donde el péptido
comprende Asp-Arg-Nle-Tyr-Ile-His-Pro (SEQ ID NO: 1).
3. El método de la reivindicación 1, en donde el péptido
consiste de Asp-Arg-Nle-Tyr-Ile-His-Pro (SEQ ID NO: 1).
- 15 4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en
donde la úlcera de pie de diabético es una provocada, por lo
menos en parte, mediante neuropatía y presión resultante.
- 20 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en
donde la úlcera de pie de diabético comprende uno o más
callos.
6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en
25 donde la úlcera de pie de diabético es una úlcera crónica.
7. El método de la reivindicación 6, en donde la úlcera crónica
del pie no ha respondido a ningún otro tratamiento.

000033

8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el péptido se administra tópicamente.
- 5 9. El método de la reivindicación 8, en donde el péptido se administra como una formulación tópica que forma una película continua que cubre el área completa de la úlcera diabética.
- 10 10. El método de la reivindicación 8 o 9, en donde el péptido se administra en una formulación de hidrogel.
11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el péptido se administra en una concentración de
- 15 aproximadamente 0.03 % a aproximadamente 1% sobre una base en peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base de peso/peso (mg).
12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8-11, en
- 20 donde el péptido se administra en una formulación de gel de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 4% de hidroxietil celulosa (HEC) sobre una base en peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base de peso/peso (mg).
- 25 13. Una formulación farmacéutica, que comprende:
- (a) aproximadamente 0.5% a aproximadamente 4% de HEC sobre una base en peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base peso/peso (mg); y

000034

(b) un péptido de por lo menos 5 aminoácidos contiguos de Nle3 A(1-7); en donde el péptido está presente en una concentración de aproximadamente 0.03 % a aproximadamente 1% sobre una base en peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base de peso/peso (mg).

14. La formulación farmacéutica de la reivindicación 13, en donde el péptido comprende Asp-Arg-Nle-Tyr-Ile-His-Pro (SEQ ID NO: 1).

15. La formulación farmacéutica de la reivindicación 13, en donde el péptido consiste de Asp-Arg-Nle-Tyr-Ile-His-Pro (SEQ ID NO: 1).

16. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 13-15, que comprende aproximadamente 1% a aproximadamente 3% de HEC sobre una base en peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base de peso/peso (mg).

17. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 13-15, que comprende aproximadamente 2% de HEC sobre una base en peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base de peso/peso (mg).

18. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 13- 17, en donde la formulación comprende una formulación de hidrogel.

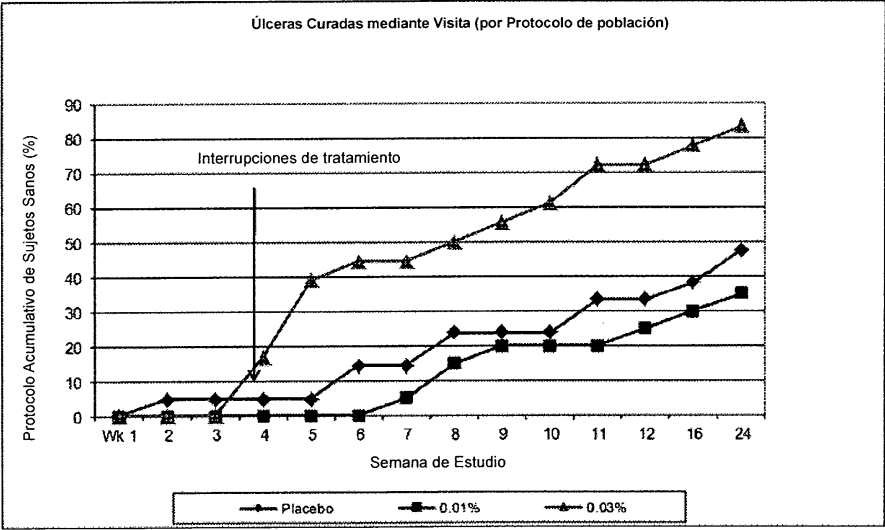
000035

MÉTODOS PARA TRATAR ÚLCERAS DE PIE DE DIABÉTICO

Resumen: La presente invención proporciona un método y
5 formulaciones farmacéuticas para tratar úlceras de pie de
diabético.

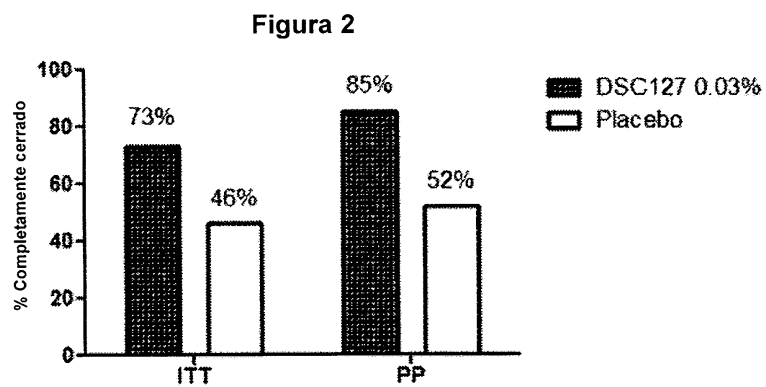
000036

Figura 1

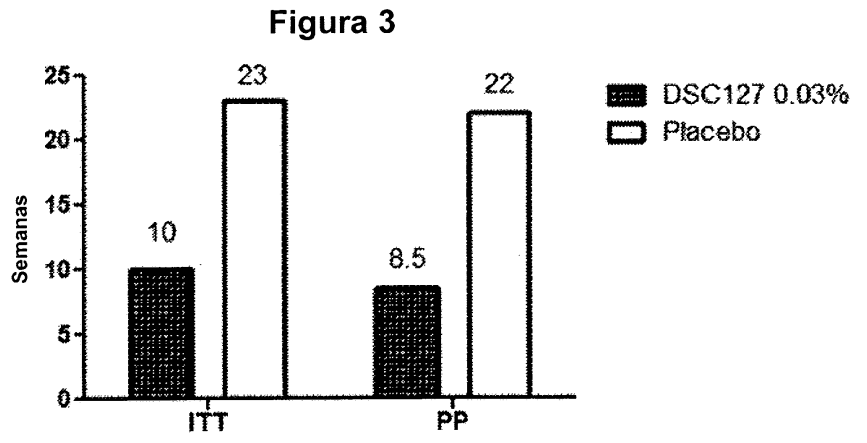


000037

000038



000039



P-3487 TRADUCCION SECUENCIAS
LISTA DE SECUENCIAS

<110> University Southern California
Rodgers, Kathleen E.
DiZerega, Gere S.

<120> MÉTODOS PARA TRATAR ÚLCERAS DE PIE DE DIABÉTICO

<130> 11-1000-PCT

<150> 61/438780
<151> 2011-02-02

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is Nle

<400> 1

Asp Arg Xaa Tyr Ile His Pro
1 5

<210> 2
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is Nle

<400> 2

Asp Arg Xaa Tyr Ile
1 5

<210> 3
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE

000040

P-3487 TRADUCCION SECUENCIAS

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Nle

<400> 3

Asp Arg Xaa Tyr Ile His
1 5

000041

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 August 2012 (09.08.2012)

(10) International Publication Number
WO 2012/106427 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 38/08 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2012/023484

(22) International Filing Date:
1 February 2012 (01.02.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/438,780 2 February 2011 (02.02.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA [US/US]; 3740
McClintock Avenue, Los Angeles, CA 90089-2561 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): RODGERS, Kathleen, E. [US/US]; 4403 E. Galeano Street, Long Beach, CA 90815 (US). DIZEREGA, Gere, S. [US/US]; 4491
Greenbrier, San Luis Obispo, CA 93401 (US).

(74) Agent: HARPER, David, S.; McDonnell Boehnen Hulbert
& Berghoff LLP, 300 South Wacker Drive, Suite 3100,
Chicago, IL 60606 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (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 (Rule 48.2(g))
- with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))



WO 2012/106427 A2

000042

(54) Title: METHODS FOR TREATING DIABETIC FOOT ULCERS

(57) Abstract: The present invention provides methods and pharmaceutical formulations for treating diabetic foot ulcers.

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0080817
		Bogotá D.C., Agosto 06 de 2012 - 17:30:38

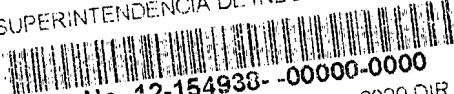
RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	80786	06/08/2012		85.036.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-154938-00000-0000
Fecha: 2012-09-10 15:48:20 Dep. 2020 DIR NUEVASOR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

000043

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



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0092293

Bogotá D.C., Septiembre 10 de 2012 - 08:23:50

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	80745	06/08/2012		120.000.00
RECIBO DE CA	999999999	80746	06/08/2012		120.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
8 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	240.000.00
			\$240.000.00

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-154938- -00000-0000

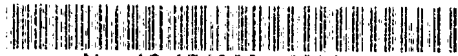
Fecha: 2012-09-10 15:48:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTE:YII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

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

Web: www.slc.gov.co e-mail: Info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 10 de 2012 - 08:23:51

44



No. 12-154938- -00000-0000

Fecha: 2012-09-10 15:48:20 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act 411 PRESENTACION Folios: 44

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☒	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐