

OK



Libertad y Orden

REPUBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT

PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

07-87777

TITULO PROCEDIMIENTO PARA TRATAR LAS ENFERMADADES O
TRASTORNOS MEDIADOS POR CCR2

SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS INC

DIRECCIÓN Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A.

AG1K 45/00, 31/40, 31/41, 31/16, AG1P 3/00

APODERADO CARLOS R. OLAF TE

BOGOTÁ, 30 DE ENERO DE 200

IN CI 03 2007

Cam

SS

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 07-008777-00000-0000
 Fac: 2007-01-30 18:39:42 Dep. 2000 INSCRIPCIONES
 Trs. 11 PATENTES Y
 Ene: 379 FASE NACIONAL
 Act 411 PRESENTACION Folio: 128

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
 (71)**

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
 Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
 Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
 APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
 Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
 TP 74.295

**INVENTOR (ES)
 (72)**

Nombre: PETER CORNELIUS, RONALD PAUL GLAUDE, ROBERT SEBASTIAN
 GAROFALO

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/002162

Fecha Julio 18, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/013427

Fecha Febrero 9, 2006

4

**Título (54) PROCEDIMIENTO PARA TRATAR LAS ENFERMADEAS O
 TRASTORNOS MEDIADOS POR CCR2**

Clasificación Internacional (51) A61K 45/00, 31/40, 31/41, 31/16
 A61P 3/00

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Julio 30, 2004

(31) Número de Solicitud

60/592.683

5

Comprobante de pago No. 07-6.219

Fecha Enero 22, 2007

10

ANEX S

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-051.744

☐

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.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btā T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-008777- -00000-0000
Por: 2007-01-20 18:28:43 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/VI
Env: 879 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folio: 120

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

.IT : 800176089-2

RESERVA OFICIAL DE CAJA : 07 - 6,219
FECHA : ENERO 22 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEOR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	57477382	22/01/2007	3,869,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC.**, a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por **Grover F. Fuller, Jr.** el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F. Fuller, Jr.**, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por **Susan Z. Killian**, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mí el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. G. 275
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No 0138 del 11 de febrero de 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO ANDRÉS RIVERA IGLESAS
C. C. E. 773
TRADUCCIÓN E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
REGISTRO NACIONAL DE FIRMAS 11/2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

APOSTILLA**(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)**

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por: Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 22 de noviembre de 2005

7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York

8. Bajo el Número NYC-10404952A

9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C.C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
COMUNIDAD INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
BOGOTÁ, COLOMBIA, 22 DE NOVIEMBRE DE 2005
CALLE 100 DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

7

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by Norman Goodman

3. acting in the capacity of County Clerk

4. bears the seal/stamp of the county of New York

Certified

5. At New York, New York 6. the 22nd day of November 2005

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. NYC-10404952A

9. Seal/Stamp

10. Signature



James Bizzari
Special Deputy Secretary of State

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Cartificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

PFIZER PRODUCTS INC.,

By:

Grover F. Fuller, Jr.

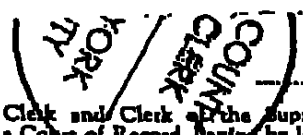
Vice President, Attorney-In-Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

City, Country/Ciudad, País: New York, NY USA

State of New York }
County of New York, }



467518

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Section 7 Killian

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

FILE PAID \$3.00

11-14-2005

Norman Goodman

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street

City New York

State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of PFIZER PRODUCTS INC.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3. That PFIZER PRODUCTS INC, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

4. Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan B. Kilham



SUSAN B. KILHAM
Notary Public, State of New York
No. 014361631
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and subscribed before me
this 17th day of Nov. 2005
Susan B. Kilham

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 February 2006 (09.02.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/013427 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 45/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/002162

(22) International Filing Date: 18 July 2005 (18.07.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/592,683 30 July 2004 (30.07.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CORNELIUS,
Peter [US/US]; Pfizer Global Research & Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). GLADUE,
Ronald, Paul [US/US]; Pfizer Global Research and De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
GAROFALO, Robert, Sebastian [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al.; c/o
LAWRENCE, Jackie, Pfizer Inc., MS8260-1615, Eastern
Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): 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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, 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

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

(54) Title: METHODS OF TREATING CCR2 MEDIATED DISEASES OR DISORDERS

(57) Abstract: The present invention provides methods to decrease or maintain body weight and/or body fat in patients, e.g. humans and animals, for example in the treatment of overweight or obese patients, or as a means to produce leaner meat in food stock animals, e.g., cattle, chickens, pigs, alone or in combination with second therapeutic agent; methods to treat diabetes and/or glucose intolerance; and methods to treat metabolic syndrome disorders in patients in need thereof, by administering a CCR2 therapeutic agent, kits for the above-identified therapeutic uses, and methods of identifying CCR2 therapeutic agents for treating the above-described therapeutic uses.

WO 2006/013427 A2

METHODS OF TREATING CCR2 MEDIATED DISEASES OR DISORDERS**FIELD OF THE INVENTION**

The present invention provides methods to decrease or to maintain body weight and/or body fat in patients by administering a CC Chemokine receptor 2 (CCR2) therapeutic agent. In addition, the invention provides methods for treating metabolic syndrome disorders in patients by administering a CCR2 therapeutic agent. The invention also provides methods for treating diabetes, or glucose intolerance in patients by administering a CCR2 therapeutic agent.

BACKGROUND

Obesity is now considered epidemic throughout many parts of the world and is recognized as a chronic disease that requires treatment to reduce its associated health risks. Although weight loss itself is an important treatment outcome, one of the main goals of obesity management is to improve cardiovascular and metabolic values to reduce obesity-related morbidity and mortality. It has been shown that a 5-10% loss of body weight can substantially improve metabolic and cardiovascular values, such as blood glucose, blood pressure, and lipid concentrations. Hence, it is believed that a 5-10% reduction in body weight may reduce morbidity and mortality.

Individuals diagnosed as obese or overweight suffer an increased risk of developing other health conditions such as coronary heart disease, stroke, hypertension, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, sleep apnea, osteoarthritis, gall bladder disease, depression, and certain forms of cancer (e.g., endometrial, breast, prostate, and colon). The negative health consequences of obesity make it the second leading cause of preventable death in the United States and a major public health concern that imparts a significant economic and psychosocial effect on society (McGinnis and Foege, (1993) *JAMA* 270, 2207-2212, and Calle, E.E. (2003) *NEJM* 348, 1625-1638).

In addition, the prevention of body weight and/or body fat gain or the maintenance of body weight and/or body fat would be beneficial to the well being of an individual.

Recently it has been suggested that some chemokines could have a role in the regulation of adipose tissue or have a role in the cellular composition of adipose tissue and may provide a basis for treatment of obesity, diabetes and cachexia (Gerhardt, C.C. et al., (2001) *Mol. Cell. Endocrin.* 175, 81-92).

The chemokines constitute a diverse group of small secreted basic proteins that regulate the chemotactic migration and activation of a number of cells, including leukocytes, and particularly in the context of activation of the immune response during inflammatory conditions. A new classification scheme for chemokines has recently been proposed (Zlotnik, A. and Yoshie O. (2000) *Immunity* 12, 121-127).

Examples of cells that have been shown to chemotactically respond to and become activated by the chemokines are neutrophils, eosinophils, basophils, dendritic cells, monocytes, macrophages, as well as B lymphocytes and different types of T lymphocytes (Oppenheim, J.J. et al. (1991) *Annu.Rev.Immunol.* 9, 617-48; Miller, M.D. and Krangel, S.K. (1982) *Crit.Rev.Immunol.* 12 17-46; and Baggiolini, M., et al. (1994) *Adv.Immunol.* 55, 97-179).

The chemokines can be classified into based on the pattern of cysteine residues participating in disulfide bond formation in mature proteins. A first group, the CXC chemokines, or the α -chemokines, are characterized by the occurrence of two cysteine residues in the amino-terminal region, between which a

different amino acid residue is positioned. The CXC chemokines act primarily on neutrophils, in particular those CXC chemokines that carry the amino acid sequence Glu-Leu-Arg on their amino terminus. Examples of CXC chemokines include interleukin-8 (IL-8), GRO- α , - β , and - γ , NAP-2, ENA-78 and GCP-2.

5 A second group, the CC chemokines, or the β -chemokines, are characterized by the occurrence of two adjacent cysteine residues occurring in the amino-terminal region. The CC chemokines act on a larger variety of leukocytes such as monocytes, macrophages, eosinophils, basophils, as well as T and B lymphocytes. Examples of these include MCP-1, MCP-2, MCP-3, MIP-1 α , MIP-1 β , eotaxin, RANTES and I-309.

10 MCP-1, or as newly classified CCL2, is produced by monocytes, and a variety of tissue cells, such as endothelial cells, epithelial cells, fibroblasts, keratinocytes, synovial cells, mesangial cells, osteoblasts, smooth muscle cells, as well as by a multitude of tumor cells (Beggioni, M., et al. (1994) *Adv. Immunol.* 55, 97-179). MCP-1 has also been recently shown to be produced by adipocytes (Rollins, B.G. (1997) *Blood* 90, 909-928 and Gerhardt, C. C. et al. (2001) *Mol. Cell. Endocrinol.* 175, 81-92).

15 MCP-1 may play a role in the pathogenesis of atherosclerotic lesions. It is suggested that active monocyte recruitment through MCP-1 released from activated endothelium may play a role in the formation of fatty streaks and atherosclerotic plaques (Yla-Herttuala, S., et al. (1991) *PNAS* 88, 5252-5256; Schwartz, C.J., et al. (1993) *Am. J. Cardiol.* 71, 9B-14B; and Takeya, M. (1993) *Hum. Pathol.* 24, 534-9). Hypercholesterolemic mice having genetic disruption of MCP-1 or its receptor, CCR2 have a decreased occurrence of atheroma (Boring, L. et al. (1998) *Nature* 394, 894-897).

20 Expression of MCP-1 was shown to be upregulated in white adipose tissue and the plasma of obese mice in comparison to lean controls (Sartipy, P. and Loskutoff, D. J. (2003) *PNAS* 100, 7265-7270). MCP-1 expression was also shown to be increased in diet-induced obese mice leading to elevated levels of MCP-1 in plasma (Takahashi, K. et al. (2003) *J. Biol. Chem.* 278, 46854-46860).

25 Growing data also suggests a correlative and possible causative relationship between inflammation and insulin resistance. The proinflammatory cytokine TNF- α has been indicated to mediate insulin resistance as a result of obesity in rodent obesity models (Hotamisligil, G.S. (1994) *Diabetes* 43, 1271-1278). Increased TNF- α expression has also been noted in macrophages in adipose tissue from obese individuals (Welsburg, S.P. et al. (2003) *J. Clin. Invest.* 112, 1798-1808).

30 The CCR2 $-/-$ knockout (KO) mice have been used as a tool in studying the pathogenesis of inflammatory diseases and for determining which conditions might improve or be exacerbated by CCR2 antagonists.

35 CCR2 KO mice have shown reductions in MCP-1 induced leukocyte adhesion to microvascular endothelium and reduced leukocyte extravasation (Kuziel, W.A. (1997), *PNAS* 94, 12053-12058). Further, CCR2 KO mice have been shown to have decreased monocyte recruitment in response to inflammatory agents (Boring, L. et al.), (1997) *J. Clin. Invest.* 100, 2252-2261).

SUMMARY OF THE INVENTION

40 The present invention provides methods to decrease or maintain body weight and/or body fat by administering a CCR2 therapeutic agent to a patient (alone or in combination with another therapeutic agent), as well as related kits, and methods of screening for CCR2 therapeutic agents for the above-described therapeutic use. The invention also provides methods for treating metabolic syndrome by

administering a CCR2 therapeutic agent to a patient (alone or in combination with another therapeutic agent). Further, the invention provides methods for treating diabetes or glucose intolerance by administering a CCR2 therapeutic agent to a patient (alone or in combination with another therapeutic agent). The CCR2 therapeutic agents include CCR2 antagonists. Additional CCR2 therapeutic agents include CCR2 inhibitors and CCR2 ligand inhibitors.

In one embodiment, the invention provides a method of treating a subject to reduce body weight and/or body fat comprising administering to a subject (i.e. a patient) in need thereof a therapeutically effective amount of a CCR2 therapeutic agent. In this embodiment, the subject is human, the subject is overweight or obese or has a tendency to become obese and the CCR2 therapeutic agent is a CCR2 antagonist. Additional CCR2 therapeutic agents include CCR2 inhibitors and CCR2 ligand inhibitors.

In a second embodiment, the invention provides a method of treating a subject to maintain and or stabilize body weight and /or body fat by administering to a subject in need thereof a CCR2 therapeutic agent. The CCR2 therapeutic agents include CCR2 antagonists. Additional CCR2 therapeutic agents include CCR2 inhibitors and inhibitors of a CCR2 ligand.

In third embodiment, the invention provides a method to treat diabetes or glucose intolerance, comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a CCR2 therapeutic agent. The diabetic patient may be a Type 1 (IDDM) or Type 2 (NIDDM) diabetic. In the Type 1 diabetic the CCR2 therapeutic agent would serve to increase insulin sensitivity. The CCR2 therapeutic agents include CCR2 antagonists. Additional CCR2 therapeutic agents include CCR2 inhibitors and CCR2 ligand inhibitors.

In a fourth embodiment, the invention provides a method of treating metabolic syndrome comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a CCR2 therapeutic agent.

In fifth embodiment, the method further comprising administering a second therapeutic agent to the subject, preferably an anti-obesity agent, e.g., rimonabant, orlistat, sibutramine, bromocriptine, leptin, or peptide YY₃₋₃₆, or analogs thereof.

A second aspect of the invention is a method for identifying an agent that can be used to reduce or maintain body fat and/or body weight, or to treat diabetes, metabolic syndrome, or glucose intolerance, comprising (i) administering a CCR2 therapeutic agent to a test subject, and (ii) determining whether the

CCR2 therapeutic agent is effective in reducing or maintaining body fat and/or body weight, or in treating diabetes, metabolic syndrome, or glucose intolerance, in the test subject. The CCR2 therapeutic agents include CCR2 antagonists. Additional CCR2 therapeutic agents include CCR2 inhibitors and inhibitors to ligands of CCR2.

As a related aspect, the method can further comprise testing the CCR2 therapeutic agents in an *in vitro* test for CCR2 activity prior to administering the CCR2 therapeutic agent to the test subject.

A third aspect of the invention is a method for identifying a therapeutic agent that can be used to treat Type 1 or Type 2 diabetes, comprising (i) administering a CCR2 therapeutic agent to a test subject, and (ii) determining whether the CCR2 therapeutic agent is effective in treating the diabetes or glucose intolerance, in the test subject. As a related aspect, the method can further comprise testing the CCR2 therapeutic agent in an *in vitro* test for CCR2 activity prior to administering the CCR2 therapeutic agent to the test subject.

A fourth aspect of the invention is a method for identifying a therapeutic agent that can be used to treat disorders of the metabolic syndrome comprising (I) administering a CCR2 therapeutic agent to a test subject, and (II) determining whether the CCR2 therapeutic agent is effective in treating metabolic syndrome in the test subject. As a related aspect, the method can further comprise testing the CCR2 therapeutic agent in an *in vitro* test for CCR2 activity prior to administering the CCR2 therapeutic agent to the test subject.

Also featured, as a fifth aspect of the invention is a kit comprising a CCR2 therapeutic agent and instructions for administering the therapeutic agent to a subject to reduce or maintain body fat and/or body weight in the subject. Also provided, as an aspect of the invention is a kit comprising a CCR2 therapeutic agent and instructions for administering the antagonist to a subject to treat diabetes or glucose intolerance. Further featured, as an aspect of the invention is a kit comprising a CCR2 therapeutic agent and instructions for administering the therapeutic agent to a subject to treat metabolic syndrome disorders. The CCR2 therapeutic agents include CCR2 antagonists. Additional CCR2 therapeutic agents include CCR2 inhibitors and CCR2 ligand inhibitors. In other embodiments, the kit can further comprise a second therapeutic agent, more preferably, an anti-obesity agent, e.g., rimonabant, orlistat, sibutramine, bromocriptine, leptin, or peptide YY₃₋₃₆, or analogs thereof.

Those skilled in the art will fully understand the terms used herein in the description and the appendant claims to describe the present invention. Nonetheless, unless otherwise provided herein, the following terms are further described immediately below.

The term "a" is meant to include one or more.

The terms "treat", "treatment" and "treating" include preventative, e.g. prophylactic) and palliative treatment or the act of providing preventative or palliative treatment.

The term "subject" means any patient (e.g. human or animal) or individual that will have a beneficial effect from a decreased CCR2 activity.

A "CCR2 mediated disease or disorder" means any disease, disorder, deleterious condition or state of health in which CCR2 is known to play a role or to have some effect.

By "therapeutic agent" is meant a pharmaceutical composition including a chemical, e.g. a small molecule, or a biological material or molecule (natural or synthetic) that is capable of modulating CCR2 or a ligand of CCR2; such therapeutic agents would include a CCR2 antagonist or a CCR2 inhibitor as

defined herein or an inhibitor to a ligand of CCR2.

By "CCR2 antagonist" or "CCR2 inhibitor" is meant a therapeutic agent that reduces or attenuates a (i.e. one or more) directly or indirectly the biological activity of the CCR2. Such agents may include proteins, such as anti-CCR2 antibodies, nucleic acids, e.g., CCR2 antisense or RNA interference (RNAi) nucleic acids, amino acids, peptides, carbohydrates, small molecules (organic or inorganic), or any other compound or composition which decreases the activity of a CCR2 polypeptide either by effectively reducing the amount of CCR2 present on a cell, or by decreasing the ability of CCR2 ligands to interact with it. Compounds that are CCR2 antagonists include all solvates, hydrates, pharmaceutically acceptable salts, tautomers, stereoisomers, and prodrugs of the compounds. Preferably, a small molecule CCR2 antagonist used in the present invention has an IC₅₀ of less than 10 μ M, more preferably, less than 1 μ M, and, even more preferably, less than 0.1 μ M. An antisense oligonucleotide directed to the CCR2 gene or mRNA to inhibit its expression is made according to standard techniques (Agrawal et al.

(1993) *Methods in Molecular Biology: Protocols for Oligonucleotides and Analogs*, Vol. 20). Similarly, an RNA interference molecule that functions to reduce CCR2 receptor expression can be utilized (Hannon, (2002) *Nature* 418: 244-251, Shi, (2003) *Trends in Genetics* 19: 9-12, 2003; and Shuey et al., (2002) *Drug Discovery Today* 7: 1040-1046).

5 By "CCR2 ligand inhibitor" is meant a therapeutic agent that prevents or reduces the function or interaction of a CCR2 ligand with its receptor.

"Decreased CCR2 activity" means a manipulated decrease in the total polypeptide activity of the CCR2 as a result of genetic disruption or manipulation of the CCR2 gene function that causes a reduction in the level of functional CCR2 polypeptide on a cell, or as the result of administration of a therapeutic agent that impacts CCR2 activity directly or indirectly by interfering with ligand interaction.

The phrase "pharmaceutically acceptable" indicates that the designated carrier, vehicle, diluent, excipient(s), and/or salt is generally chemically and/or physically compatible with the other ingredients comprising the formulation, and physiologically compatible with the recipient thereof.

The term "prodrug" refers to a compound that is a drug precursor which, following administration, releases the drug in vivo via a chemical or physiological process (e.g., upon being brought to physiological pH or through enzyme activity). A discussion of the synthesis and use of prodrugs is provided by Higuchi and Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, vol. 14 of the ACS Symposium Series, and *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

20 The terms "salts" and "pharmaceutically acceptable salts" refer to organic and inorganic salts of a compound, a stereoisomer of the compound, or a prodrug of the compound.

"Overweight" and the more severe "obese" conditions mean having greater than ideal body weight (more specifically, greater than ideal body fat) and are generally defined by body mass index (BMI), which is correlated with total body fat and the relative risk of suffering from premature death or disability due to disease as a consequence of the overweight or obese condition. The health risks increase with the increase in excessive body fat. BMI is calculated by weight in kilograms divided by height in meters squared (kg/m^2) or, alternatively, by weight in pounds, multiplied by 703, divided by height in inches squared ($\text{lbs} \times 703/\text{in}^2$). "Overweight" typically constitutes a BMI of between 25.0 and 29.9. "Obesity" is typically defined as a BMI of 30 or greater (see, e.g., National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical

30 *Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*, The Evidence Report, Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, NIH publication no. 98-4083, 1998). In heavily muscled individuals, the correlation between BMI, body fat, and disease risk is weaker than in other individuals. Therefore, assessment of whether such heavily muscled individuals are in fact overweight or obese may be more accurately performed by another measure such as direct measure of total body fat or waist-to-hip ratio assessment.

"Metabolic syndrome", as defined herein, and as according to the Adult Treatment Panel III (ATP III; National Institutes of Health: Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), Executive Summary, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2001 (NIH pub. no. 01-3870), occurs when a person has three or more of the following symptoms or disorders:

1. Abdominal obesity: waist circumference >102 cm in men and >88 cm in women;
2. Hypertriglyceridemia: ≥ 150 mg/dl (1.695 mmol/l);
3. Low HDL cholesterol: <40 mg/dl (1.036 mmol/l) in men and <50 mg/dl (1.295 mmol/l) in women;
4. High blood pressure: $\geq 130/85$ mmHg;
5. High fasting glucose: ≥ 10 mg/dl (≥ 0.1 mmol/l); or,

as according to World Health Organization criteria (Alberti and Zimmet, Diabet. Med. 15: 539-53, 1998), when a person has diabetes, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, or insulin resistance plus two or more of the following abnormalities:

1. High blood pressure: $\geq 160/90$ mmHg;
2. Hyperlipidemia: triglyceride concentration ≥ 150 mg/dl (1.695 mmol/l) and/or HDL cholesterol <35 mg/dl (0.9 mmol/l) in men and <39 mg/dl (1.0 mmol/l) in women;
3. Central obesity: waist-to-hip ratio of >0.90 for men and >0.85 in women and/or BMI >30 kg/m²;
4. Microalbuminuria: urinary albumin excretion rate ≥ 20 μ g/min or an albumin-to-creatinine ratio ≥ 20 mg/kg.

By "therapeutically effective" is meant resulting in a decrease, with respect to the appropriate control, in body fat and/or body weight; and/or in the amelioration of one or more symptoms of diabetes (NIDDM and/or IDDM); metabolic syndrome symptoms or disorders; and/or glucose intolerance.

Other features and advantages of the invention will be even further apparent from the following detailed description and from the claims. While the invention is described in connection with specific embodiments, it will be understood that other changes and modifications that may be practiced are also part of this invention and are also within the scope of the appendant claims. This application is intended to cover any equivalents, variations, uses, or adaptations of the invention that follow, in general, the principles of the invention, including departures from the present disclosure that come within known or customary practice within the art, and that are able to be ascertained without undue experimentation. All publications, including published patent applications and issued patents, mentioned herein are incorporated by reference in their entireties.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

FIG. 1 shows the time course of body weight changes, as the percentage of baseline change, for the four experimental groups: wild type (C57) mice on a low fat diet (C57 LFD); CCR2 $-/-$ knockout (KO) mice on a low fat diet (KO LFD); wild type mice on a high fat diet (C57 HFD); and CCR2 KO mice on a high fat diet (KO HFD). C57 HFD mice exhibited an increase in body weight as compared to the C57 LFD. However, KO HFD mice did not experience a similar increase in body weight as compared to KO LFD mice.

FIG. 2 is a line graph showing the time course of epididymal fat as the percentage of body weight for the four experimental groups. CCR2 KO mice showed reduced adiposity relative to body weight in comparison to the C57 control mice on similar diets.

FIGS. 3A-3D provides images of histology sections for adipose tissue from the four experimental groups after 12 weeks.

FIG. 4 is a bar graph detailing the time course of food consumption, normalized for body weight gain for the four experimental groups. Despite the reduced body weight gain of the KO HFD mice, as

shown in FIG. 1, the KO HFD mice consumed an equal or slightly greater amount of HFD as compared to the C57 HFD control mice.

FIG. 5 shows oxygen consumption (VO₂) in the four experimental groups. No significant changes in metabolic rate were noted among the four experimental groups.

FIG. 6 shows resting VO₂ in the four experimental groups. No significant changes were noted among the four experimental groups.

FIG. 7 is a line graph showing the levels of fasting plasma insulin in the four experimental groups. CCR2 KO mice were more insulin sensitive than the C57 control mice for both HFD and LFD protocols, as suggested by the lower basal levels of insulin.

FIGS. 8A-8B are line graphs showing the results of an oral glucose tolerance test (OGGT) and insulin levels in the four experimental groups. CCR2 KO HFD mice exhibited significantly reduced glucose excursion during the OGGT in comparison to C57 HFD.

FIG. 9 is a line graph showing the results of an oral glucose tolerance test (OGGT) in CCR2 KO mice and C57 mice on a normal diet. CCR2 KO mice were significantly more glucose tolerant in comparison to the C57 control mice.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is directed to methods to decrease body weight and/or body fat in an animal, e.g., in the treatment of overweight or obese patients (e.g., humans or companion animals), or as a means to produce leaner meat in food stock animals (e.g., cattle, chickens, pigs), in patients in need thereof by administering a CCR2 antagonist.

The invention is further directed to methods to treat metabolic syndrome disorders in patients (humans or animals) in need thereof by administering a CCR2 antagonist.

The invention is also directed to methods to treat non-insulin dependent diabetes (insulin dependent and/or non-insulin dependent), and/or glucose intolerance in patients (humans or animals) in need thereof by administering a CCR2 antagonist.

As disclosed in the Examples herein, CCR2 ^{-/-} knockout mice (KO) are relatively resistant to developing increased body weight and increased adiposity. The data also shows reduced symptoms of metabolic syndrome, subsequent to exposure to a high fat diet (HFD). The Examples demonstrate that causing a decrease in CCR2 activity is an effective method to reduce body weight and/or body fat, can

ameliorate a symptom of metabolic syndrome, can be used, e.g., to treat patients (humans and animals) that are overweight, obese, and/or suffer one or more symptoms of metabolic syndrome, and to treat animal food stock species to produce leaner meat.

Exemplary Chemokine Antagonists (Inhibitors)

Chemokine antagonists, and specifically CCR2 antagonists, which could be useful in the practice of the present invention may also be identified by assays noted herein and may include those as disclosed in the following patent documents: WO 04/050024; WO 04/016788; WO 03/093266; WO 03/093231; WO 03/092588; WO 03/051921; WO 01/51467; WO 00/69816; WO 00/69432; WO 00/46199; WO 98/25817; WO 98/25805; U.S. Published Application No. 2003144339; U.S. Published Application No. 20030185494; U.S. Published Application No. 2003 008893; U.S. Published Application No. US 2002042370;

U.S. Patent No. 6,737,435; U.S. Patent No. 6,886,353; U.S. Patent No. 6,137,780; U.S. Patent No. 6,569,888; U.S. Patent No. 6,479,627; U.S. Patent No. 6,472,410; U.S. Patent No. 6,451,842; U.S. Patent No. 6,403,587; U.S. Patent No. 6,441,004; U.S. Patent No. 6,382,177; U.S. Patent No. 6,387,912; U.S. Patent No. 6,291,501; U.S. Patent No. 6,288,103; U.S. Patent No. 6,140,349; U.S. Patent No. 6,140,338; U.S. Patent No. 6,166,037; U.S. Patent No. 6,136,827; U.S. Patent No. 6,124,319; U.S. Patent No. 6,084,075; U.S. Patent No. 6,013, 884; U.S. Patent No. 5,982,462; and U.S. Patent No. 5,719,776.

CCR2 Antagonists

As used herein, the term "antagonist of CCR2 function" refers to an agent (e.g., a molecule, a compound), which can inhibit a (i.e., one or more) function of CCR2. For example, an antagonist of CCR2 function can inhibit the binding of one or more ligands (e.g., MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 and MCP-5) to CCR2 and/or inhibit signal transduction mediated through CCR2 (e.g., GDP/GTP exchange by CCR2 associated G proteins, intracellular calcium flux). Accordingly, CCR2-mediated processes and cellular responses (e.g., proliferation, migration, chemotactic responses, secretion or degranulation) can be inhibited with an antagonist of CCR2 function. As used herein, "CCR2" refers to naturally occurring CC chemokine receptor 2 (e.g. mammalian CCR2 (e.g., human (*Homo sapiens*) CCR2) and encompasses naturally occurring variants, such as allelic variants and splice variants (e.g., CC-chemokine receptor 2a and/or CC-chemokine receptor 2b).

An antagonist of CCR2 function is a compound, which is, for example, a small organic molecule, natural product, protein (e.g., antibody, chemokine, cytokine), peptide or peptidomimetic.

Several molecules that can antagonize one or more functions of chemokine receptors (e.g. CCR2) are known in the art, including organic molecules; proteins, such as antibodies (e.g., polyclonal sera, monoclonal, chimeric, humanized, human) and antigen-binding fragments thereof; chemokine mutants and analogues; and peptides.

Antagonists of CCR2 function can be identified, for example, by screening libraries of collections of molecules, such as, the Chemical Repository of the National Cancer Institute, as described herein or using other suitable methods.

Another source of antagonists of CCR2 function are combinatorial libraries, which can comprise many structurally distinct molecular species. Combinatorial libraries can be used to identify lead compounds or to optimize a previously identified lead. Such libraries can be manufactured by well-known methods of combinatorial chemistry and screened by suitable methods, such as the methods described herein.

As previously noted, other CCR2 antagonists, including CCR2 selective antagonists, can be identified using standard assays known to those skilled in the art. Briefly, one type of screen to identify CCR2 selective modulators uses cell lines, including primary cells or transfected CCR2 cells.

Alternatively, animal models could be utilized.

Preferably, the CCR2 protein used in screening assays for CCR2 antagonists or inhibitors is human (U.S. Patent No. 5,707,815 and U.S. Patent No. 6,132,987 and Charo et al. (1994), PNAS, 91:2752-2758). Other mammalian species of CCR2 protein are also known and may also be utilized in assays.

As an alternative to assaying the inhibition of CCR2 ligand binding is to assess the inhibition of CCR2 function.

The test agents used for screening for CCR2 therapeutic agents may be selected individually, for example, from the patent documents noted above or obtained from a compound library. Such agents include peptides, combinatorial chemistry-derived molecular libraries made of D- and/or L-configuration amino acids, phosphopeptides, antibodies, modified biologicals including, for example, modified proteins, and small organic and inorganic compounds. Libraries include biological libraries, libraries of natural compounds, peptoid libraries (libraries of molecules having the functions of peptides, but with novel, non-peptide backbones which are resistant to enzymatic degradation yet remain bioactive) (Zuckermann (1994), *J. Med. Chem.* 37: 2678-85), spatially addressable parallel solid phase or solution phase libraries, synthetic library methods requiring deconvolution, the "one-bead one-compound" library method, and synthetic library methods using affinity chromatography selection.

Examples of methods for the synthesis of molecular libraries can be found in the art (DeWitt et al. (1993), *PNAS* 90: 6909; Erd et al., (1994) *PNAS* 91: 11422; Zuckermann et al. (1994), *J. Med. Chem.* 37: 2678; Cho et al. (1995), *Science*, 261: 1303; and Gallop et al. (1994), *J. Med. Chem.* 37: 1233.

Libraries of compounds may be presented in solution (Houghten, (1992) *Biotechniques*, 13: 412-421), or on beads (Lam, (1991) *Nature* 354: 82-841), on chips (Fodor (1993), *Nature* 364: 555-558); bacteria or spores (Ladner, U.S. Patent No. 5,223,409), plasmids (Cull et al. (1992), *PNAS* 89: 1885-1889) or phage (Scott et al. (1990), *Science* 249: 388-390; Devlin (1990), *Science* 249: 404-406; Cwirla et al., (1990) *PNAS* 87: 8378-8382; and Felici (1991), *J. Mol. Biol.* 222: 301-310).

Screening Methods

As is noted above, the invention also includes screening methods for identifying agents that can be used in the treatment methods described herein. These methods can include determination of whether an agent modulates (directly or indirectly) CCR2, ligand binding or function followed by confirmation of it as being effective in reducing or maintaining body weight and/or body fat. Confirmation of effective treatment of disorders or a symptom of metabolic syndrome. Confirmation of effective treatment of diabetes, insulin dependent or non-insulin dependent, and/or glucose intolerance can also be provided. In the case of diabetes the effectiveness of the therapeutic agent may be determined by a glucose tolerance test. Alternatively, the screening methods can simply involve testing agents that are known to be CCR2

therapeutic agents for their efficacy in such therapeutic methods.

Testing an agent for its efficacy in altering CCR2 activity can be carried out using methods that are well known in the art (Charo et al., (1994) *PNAS* 91, 2752-2756).

Therapeutic efficacy of such active compounds can be determined by standard therapeutic procedures in cell cultures or in animal models, e.g., for determining the ED50 (the concentration of compound that produces 50% of the maximal effect). Once an agent has been determined to be a CCR2 antagonist, or if a known CCR2 antagonist is being tested, the agent can then be tested to confirm that it is effective in the therapeutic methods described herein. Such testing can be carried out in appropriate animal model systems for the conditions described herein. For example, genetically obese mice (e.g., C57BL (ob/ob)), diet-induced obesity mice (i.e., DIO mice), or rats can be treated with a therapeutic agent and the effects of the agent on various parameters associated with the conditions described herein can be compared with those in animals that have been kept under similar conditions, with the exception of not

being treated with the therapeutic agent. Parameters that can be tested for this purpose include, for example, body weight, body fat, insulin, glucose, triglycerides, free fatty acids, adiponectin, hemoglobin A1c, cholesterol, leptin and/or fructosamine. Examples of some of these are provided below in the Examples. Therapeutic agents that are found to have a positive impact on these parameters can then be selected for testing in other pre-clinical or clinical studies, as can be determined by those of skill in this art.

Characterizing CCR2 Antagonists

CCR2 antagonist agents that are found to have a positive impact on parameters relevant to the therapeutic methods discussed herein can be tested in pre-clinical or clinical studies, as can be determined by those of skill in this art.

The data obtained from cell culture assays and animal models can be used in formulating a range of dosage for use in humans. The dosage may vary depending upon the dosage form employed and the route of administration. For any compound or agent used in the method of the invention, the therapeutically effective dose can be estimated initially from cell culture assays. A dose may be formulated in animal models to achieve a circulating plasma concentration range that includes the IC₅₀. Such information can be used to more accurately determine useful doses in humans. Levels in plasma may be measured, for example, by high performance liquid chromatography.

Therapeutic Methods

A therapeutic agent identified as a CCR2 antagonist is administered in a dose sufficient to reduce or maintain body weight and/or body fat, e.g., in the case of an obese patient by reducing the mass of adipose depots or in an individual seeking to maintain body weight and/or body fat. Such therapeutically effective dose will be determined using routine optimization techniques that are dependent on, for example, the condition of the patient (human or animal), the route of administration, the formulation, the judgment of the practitioner, and factors evident to those skilled in the art in light of this disclosure.

The CCR2 therapeutic agents suitable for use in accordance with the present invention can be administered alone but, in human therapy, will generally be administered in admixture with a suitable pharmaceutical excipient, diluent, or carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice.

For example, the CCR2 antagonists suitable for use in accordance with the present invention or salts or solvates thereof can be administered orally, buccally, or sublingually, in the form of tablets, capsules (including soft gel capsules), multi-particulate, gels, films, ovules, elixirs, solutions or suspensions, which may contain flavoring or coloring agents, for immediate-, delayed-, modified-, sustained-, dual-, controlled-release or pulsatile delivery applications. Such compounds may also be administered via fast dispersing or fast dissolving dosage forms or in the form of a high energy dispersion or as coated particles. Suitable pharmaceutical formulations may be in coated or un-coated form as desired.

Such solid pharmaceutical compositions, for example, tablets may contain excipients such as microcrystalline cellulose, lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate, glycine and starch (preferably corn, potato or tapioca starch), disintegrants such as sodium starch glycolate, croscarmellose sodium and certain complex silicates, and granulation binders such as polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC),

hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS), sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid, glyceryl behenate and talc may be included.

5 Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules or HPMC capsules. Excipients in this regard include lactose, starch, cellulose, milk sugar, or high molecular weight polyethylene glycols. For aqueous suspensions and/or elixirs, the CCR2 antagonist compounds may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, with emulsifying and/or suspending agents and with diluents such as water, ethanol, propylene glycol and glycerin, and combinations thereof.

10 Modified release and pulsatile release dosage forms may contain excipients such as those detailed for immediate release dosage forms together with additional excipients that act as release rate modifiers, these being coated on and/or included in the body of the device. Release rate modifiers include, but are not exclusively limited to, HPMC, HPMCAS, methyl cellulose, sodium carboxymethylcellulose, ethyl cellulose, cellulose acetate, polyethylene oxide, Xanthan gum, Carbomer, ammonio methacrylate copolymer, hydrogenated castor oil, carnauba wax, paraffin wax, cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, methacrylic acid copolymer and mixtures thereof.
15 Modified release and pulsatile release dosage forms may contain one or a combination of release rate modifying excipients. Release rate modifying excipients may be present both within the dosage form, i.e., within the matrix, and/or on the dosage form, i.e., upon the surface or coating.

Fast dispersing or dissolving dosage formulations (FDDFs) may contain the following ingredients:
20 aspartame, acesulfame potassium, citric acid, croscarmellose sodium, crospovidone, disaccharic acid, ethyl acrylate, ethyl cellulose, gelatin, hydroxypropylmethyl cellulose, magnesium stearate, mannitol, methyl methacrylate, mint flavoring, polyethylene glycol, fumed silica, silicon dioxide, sodium starch glycolate, sodium stearyl fumarate, sorbitol, xylitol. The terms dispersing or dissolving as used herein to describe FDDFs are dependent upon the solubility of the drug substance used, i.e., in cases where the drug substance is insoluble
25 fast dispersing dosage form can be prepared, and, in cases where the drug substance is soluble, a fast dissolving dosage form can be prepared.

The CCR2 antagonists suitable for use in accordance with the present invention can also be administered parenterally, for example, intracavernosally, intravenously, intra-arterially, intraperitoneally, intrathecally, intraventricularly, intraurethrally, intrasternally, intracranially, intramuscularly or
30 subcutaneously, or they may be administered by infusion or needle-free techniques. For such parenteral administration they are best used in the form of a sterile aqueous solution, which may contain other substances, for example, enough salts or glucose to make the solution isotonic with blood. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably, to a pH of from about 3 to 9), if necessary. The preparation of suitable parenteral formulations under sterile conditions is readily accomplished by
35 standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

For oral and parenteral administration to patients (human or animal), the daily dosage level of the CCR2 antagonists for use in the present invention will usually be from 1 to 500 mg (in single or divided doses). A dosage range is about 1 mg to about 100 mg. The dosage may be by a single dose, divided daily dose, or multiple daily doses. Alternatively, continuous dosing, such as for example, via a controlled
40 (e.g., slow) release dosage form can be administered on a daily basis or for more than one day at a time.

Thus, for example, tablets or capsules of the CCR2 antagonists suitable for use in accordance with the present invention may contain from 1 mg to 250 mg of active compound for administration singly or two or more at a time, as appropriate. Preferred tablets or capsules will contain about 1 mg to about 50 mg of active compound for administration singly or two or more at a time, as appropriate. The physician in any event will determine the actual dosage, which will be most suitable for any individual patient, and it will vary with the age, weight and response of the particular patient. There can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited and such are within the scope of this invention.

The CCR2 antagonists suitable for use in accordance with the present invention can also be administered intranasally or by inhalation and are conveniently delivered in the form of a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurized container, pump, spray or nebuliser with the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, a hydrofluoroalkane such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134A™ or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227EA™), carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurized container, pump, spray or nebuliser may contain a solution or suspension of the active compound, e.g. using a mixture of ethanol and the propellant as the solvent, which may additionally contain a lubricant, e.g., sorbitan trioleate. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

Aerosol or dry powder formulations are preferably arranged so that each metered dose or "puff" contains from 1 to 50 mg of a CCR2 antagonist for delivery to the animal to be treated. The overall daily dose with an aerosol will be in the range of from 1 to 50 mg, which may be administered, in a single dose or, more usually, in divided doses throughout the day.

The CCR2 antagonists suitable for use in accordance with the present invention may also be formulated for delivery via an atomiser. Formulations for atomiser devices may contain the following ingredients as solubilisers, emulsifiers or suspending agents: water, ethanol, glycerol, propylene glycol, low molecular weight polyethylene glycols, sodium chloride, fluorocarbons, polyethylene glycol ethers, sorbitan trioleate, oleic acid.

Alternatively, the CCR2 antagonists suitable for use in accordance with the present invention can be administered in the form of a suppository or pessary, or they may be applied topically in the form of a gel, hydrogel, lotion, solution, cream, ointment or dusting powder. The CCR2 antagonists suitable for use in accordance with the present invention may also be dermally or transdermally administered, for example, by the use of a skin patch. They may also be administered by the pulmonary or rectal routes.

The CCR2 antagonists may also be administered by the ocular route. For ophthalmic use, the compounds can be formulated as micronised suspensions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, optionally in combination with a preservative such as a benzylalkonium chloride. Alternatively, they may be formulated in an ointment such as petrolatum.

For application topically to the skin, the CCR2 antagonists suitable for use in accordance with the present invention can be formulated as a suitable ointment containing the active ingredient or agent

suspended or dissolved in, for example, a mixture with one or more of the following: mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene polyoxypropylene compound, emulsifying wax, and water. Alternatively, they can be formulated as a suitable lotion or cream, suspended or dissolved in, for example, a mixture of one or more of the following: mineral oil, sorbitan monoesterate, a polyethylene glycol, liquid paraffin, polysorbate 80, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol, and water.

The CCR2 antagonists suitable for use in accordance with the present invention may also be used in combination with a cyclodextrin. Cyclodextrins are known to form inclusion and non-inclusion complexes with drug molecules. Formation of a drug-cyclodextrin complex may modify the solubility, dissolution rate, bioavailability and/or stability property of a drug molecule. Drug-cyclodextrin complexes are generally useful for most dosage forms and administration routes. As an alternative to direct complexation with the drug the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, e.g. as a carrier, diluent or solubilizer. Alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins are some of the most commonly used and suitable examples are described in PCT Publication Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

Generally, in humans, oral administration is the preferred route, often being the most convenient. In circumstances where the recipient suffers from a swallowing disorder or from impairment of drug absorption after oral administration, the drug may be administered parenterally, sublingually, or buccally. In the event that the agent is inactive orally then parenteral administration could be utilized.

For veterinary use, a CCR2 inhibitor is administered as a suitably acceptable formulation in accordance with normal veterinary practice and the veterinary surgeon will determine the dosing regimen and route of administration, which will be most appropriate for a particular animal. Such animals include companion animals who are overweight, obese, or at risk of being overweight or obese. Other animals that may be treated according to the present invention are foodstock animals in order to obtain leaner meat than would be obtained absent treatment according to the present invention.

The CCR2 antagonists used in accordance with the present invention may also be used in conjunction with other pharmaceutical agents for the treatment of the diseases, conditions and/or disorders described herein. These second agents would be selected to have a combined beneficial effect on the treatment of the patient. Therefore, methods of treatment that include administering CCR2 antagonists in combination with other pharmaceutical agents are also provided. Suitable pharmaceutical

agents that may be used in combination with the compounds of the present invention include selected anti-obesity agents which may include apolipoprotein-B secretion/microsomal triglyceride transfer protein (apo-B/MTP) inhibitors, 11 β -hydroxy steroid dehydrogenase-1 (11 β -HSD type 1) inhibitors, peptide YY₃₋₃₆ or analogs thereof, MCR-4 agonists, cholecystokinin-A (CCK-A) agonists, monoamine reuptake inhibitors (such as sibutramine), cannabinoid receptor-1 antagonists (such as rimonabant), sympathomimetic agents, β_2 adrenergic receptor agonists, dopamine agonists (such as bromocriptine), melanocyte-stimulating hormone analogs, 5HT_{2c} agonists, melanin concentrating hormone antagonists, leptin (the OB protein), leptin analogs, leptin receptor agonists, galanin antagonists, lipase inhibitors (such as tetrahydrolipstatin, i.e. orlistat), anorectic agents (such as a bombesin agonist), neuropeptide-Y receptor agents (e.g., NPY Y2 agonists), selected compounds described in U.S. Patent No. 6,566,367; U.S. Patent No. 6,849,624; U.S. Patent No. 6,638,942; U.S. Patent No. 6,605,720; U.S. Patent No. 6,495,559; U.S. Patent No. 6,462,053; U.S. Patent No. 6,366,077; U.S. Patent No. 6,335,345; and U.S. Patent No.

6,326,375; U.S. Publication No. 20020151458 and U.S. Publication No. 2003038652; and PCT Publication Nos. WO 03/010175; WO 03/082190 and WO 02/048152, thyromimetic agents, dehydroepiandrosterone or an analog thereof, selected glucocorticoid receptor agents, orexin receptor antagonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, ciliary neurotrophic factors (such as Axokine™ available from Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY), inhibitors of human agouti-related proteins (AGRP), ghrelin receptor antagonists, histamine 3 receptor antagonists or inverse agonists, neuromedin U receptor agonists and the like. Other anti-obesity agents, including the preferred agents set forth hereinbelow, are well known, or will be readily apparent in light of the instant disclosure, to one of ordinary skill in the art.

Especially preferred are anti-obesity agents selected from the group consisting of orlistat, sibutramine, bromocriptine, leptin, rimonabant, peptide YY₃₋₃₆ or an analog thereof; and 2-oxo-N-(5-phenylpyrazinyl)spiro-[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidine]-1'-carboxamide. Preferably, compounds of the present invention and combination therapies are administered in conjunction with exercise and a sensible diet.

Representative anti-obesity agents for use in the combinations, pharmaceutical compositions, and methods of the invention can be prepared using methods known to one of ordinary skill in the art, for example, sibutramine can be prepared as described in U.S. Pat. No. 4,929,629; bromocriptine can be prepared as described in U.S. Publication No. U.S. Patent No. 3,752,814 and U.S. Patent No. 3,752,888; orlistat can be prepared as described in U.S. Patent No. 5,274,143; U.S. Patent No. 5,420,305; U.S. Patent No. 5,540,817; and U.S. Patent No. 5,643,874; rimonabant can be prepared as described in U.S. Patent No. 5,824,941; PYY₃₋₃₆ (including analogs thereof) can be prepared as described in U.S. Publication No. 20020141985 and PCT Publication No. WO 03/027637; and the NPY Y5 receptor antagonist 2-oxo-N-(5-phenylpyrazinyl)spiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidine]-1'-carboxamide can be prepared as described in U.S. Publication No. 20020151458.

Kits

The invention also provides kits or pharmaceutical packages that include CCR2 antagonists for use in the prevention and treatment of the diseases and conditions described herein. In addition to one or more CCR2 antagonists in the form of, for example, tablets, capsules, or lyophilized powders, the kits or packages can include instructions for using the antagonists in the prevention or treatment of such

diseases and conditions. The antagonists can be provided in the kits or packages in a bottle or another appropriate form (e.g., a blister pack). Optionally, the kits or pharmaceutical packages can also include other pharmaceutically active agents (see, e.g., the agents listed above, such as anti-obesity agents), and/or materials used in administration of the drug(s), such as diluents, needles, syringes, applicators, and the like.

The invention is based, in part, on the following experimental results. While the invention is described herein in connection with specific embodiments, it will be understood that other changes and modifications that can be practiced are also part of this invention and are also within the scope of the appended claims. This application is intended to cover any equivalents, variations, uses, or adaptations of the invention that follow, in general, the principles of the invention, including departures from the present disclosure that come within known or customary practice within the art, and that are able to be ascertained without undue experimentation.

Examples

CCR2 (KO)(-/-) mice were provided by Dr. Israel Charo of the J. David Gladstone Institutes. Homologous recombination in embryonic stem cells can be used to generate such mice with targeted disruption of CCR2 also Kuziel, W.A. et al. (1997) *PNAS* 94, 12053-12058 and Boring, L. et al. (2001) *J. Clin. Invest.* 100, 2252-2581). Age matched male CCR2 (KO) (-/-) mice (n=20) and wild type (+/+) (C57) littermate controls (n=20) were allowed to acclimate for two weeks prior to the start of the study and were given free access to water and Purina 5001 rodent chow (Purina, Brentwood, MO).

Mice were individually housed and divided into two groups: a first group on a diet composed of 10 kcal% fat (low fat diet (LFD)) and a second group on a diet composed of 45 kcal% fat (high fat diet (HFD)) (D12331 Rodent Diet, Research Diets, Inc., New Brunswick, NJ) for the duration of the 15-week study. The mice were given free access to water. Food intake was measured in animals maintained on a 24-hour, 5-days/week cycle (Monday-Friday). Body weight was determined on Day 0 and 1 week thereafter.

A further study compared CCR2 KO mice and C57 mice, with both groups being fed a normal chow (Purina 5001 rodent chow, Purina, Brentwood MO) for differences in fasting plasma insulin levels.

Energy expenditure and oxygen consumption were determined using an Oxymax system (Columbus Instruments, Columbus, OH). Mice were housed under standard laboratory conditions and maintained on the experimental diet. Mice were acclimated to sealed chambers (8"x4"x5.5") of the calorimeter (one mouse per chamber). The chambers were placed in activity monitors. The calorimeter was calibrated before each use, airflow was adjusted to 1.8 liters/min, and the system setting and sampling times were set to 60 sec and 15 sec, respectively. Oxygen consumption, carbon dioxide production, and ambulatory activity were measured every 10 min for a period of 4 hours.

An oral glucose tolerance test (OGTT) was conducted after the end of the 16th week of the study on mice from the four experimental groups, with a first sample taken around 8:30 am (time zero) following an overnight fast. Retro-orbital blood samples were collected at time zero, as noted, and then a 2 g/kg body weight oral glucose load was administered. Additional blood samples were collected at 30, 60, 120 and 180 minutes post-glucose challenge. 25 μ L of blood was added to 100 μ L of 0.025 percent heparinized-saline in microtubes (Denville Scientific, Inc., Metuchen, NJ). The tubes were spun at the

highest setting in a Microfuge[®] 12 (Beckman Coulter, Fullerton, CA) for 2 minutes.

On the morning of the last day of the study, body weights were determined and then blood samples were taken via retro-orbital sinus for plasma glucose determination. The mice were then sacrificed and about one milliliter of blood was collected in Microtainer[®] plasma separator tubes with lithium heparin (Becton-Dickinson, Inc., Franklin Lakes, NJ). The tubes were spun in a Beckman Microfuge 12 at the maximum setting for five minutes. Plasma was collected in 1.5 ml Eppendorf tubes and frozen in liquid nitrogen. Epididymal fat pads were also removed, weighed, and snap frozen in liquid nitrogen. All samples stored at -80°C.

Plasma glucose was measured on a commercially available instrument utilizing the manufacturer's reagents (Roche/Hitachi 912 Clinical Chemistry Analyzer, Roche Diagnostics Corp., Indianapolis, IN).

Plasma insulin was assessed using the Mercodia ELISA Insulin kit supplied by ALPCO Diagnostics (Windham, NH) according to manufacturer's instructions.

Example 1: Effect of CCR2 Inhibition on Body Weight, Body Fat and Metabolic Rate in Male Mice Fed a High Fat Diet (HFD)

CCR2 gene disruption in the CCR2 KO (KO) mice resulted in a robust phenotype of resistance to developing obesity while consuming a high fat diet (HFD). Wild type (C57) mice on the HFD demonstrated an increase in body weight as compared to the low fat diet (LFD) C57 mice whereas CCR2 KO HFD mice maintained a body weight comparable to CCR2 KO LFD mice. The obesity-resistant phenotype of the CCR2 KO HFD mice is clearly evident, as shown in FIG. 1. In contrast to the C57 HFD mice, which increased their body weight approximately 30-35% above baseline weight in just 7 weeks, the body weight of CCR2 KO HFD mice increased only 5-10% above their baseline weight, an increase comparable to that observed in both the CCR2 KO LFD mice and the C57 LFD mice.

Measurement of epididymal adipose tissue expressed as a percentage of body weight shown in FIG. 2 demonstrate that the weight gain experienced by the C57 HFD mice was due to increased adiposity. While the CCR2 KO HFD mice increased body fat over the course of the study, they remained significantly lower than C57 mice maintained on the same diet (3.2% vs. 5.0% of total body weight, respectively).

Histological Examination of Adipose Tissue, Pancreas and Liver Sections

C57 mice and CCR2 KO mice (n=5/group) were fed either a LFD or HFD for 12 weeks. At the end of the period, animals were necropsied and adipose tissue, pancreas and liver from the mice were collected for histological examination. White adipose tissue was weighed and their relative percentage to body weight calculated.

The adipose tissue sections were stained for Mac 2, a macrophage marker, and the amount of staining, as well as adipocytes size, measured via morphometric analysis. The final amount of Mac 2 staining was corrected for adipocyte size.

Adipose Tissue Sections:

Organ weight: There was an increase in epididymal adipose tissue weight in both C57 mice and KO mice on high fat diet (HFD) as noted in Table 1. This increase was more pronounced in the C57 mice (2.8x vs 2.1x). In the low fat diet (LFD) groups, the weight of the adipose tissue in the KO mice was slightly lower than in C57 mice.

Table 1

Epididymal Adipose Tissue Data (expressed as a % of total body weight, n = 5/group)

Week	C57 LFD	SEM	C57 HFD	SEM	KO LFD	SEM	KO HFD	SEM
7	2.4538	0.1825854	4.0554	0.6291637	1.253	0.1820983	2.1594	0.118267
15	2.504812	0.2494071	4.954	0.5481387	1.748	0.2324091	3.212	0.379017

Microscopic examination: The adipocytes were larger in both C57 mice and KO mice on HFD. Compare FIGs. 3B and 3D (HFD mice) to FIGs. 3A and 3C (LFD mice). The size of the adipocytes taken from C57 mice appeared larger than from KO mice. Compare FIGs. 3A and 3B (C57 mice) to FIGs. 3C to

3D (KO mice). This observation was confirmed by morphometric analysis and was consistent with the organ weights.

In C57 HFD mice there were increased numbers of macrophages in adipose tissue, which correlated, with the increased size of the adipocytes. In contrast, KO HFD mice showed reduced numbers of macrophages in epididymal adipose tissue. This observation was confirmed by morphometric analysis.

The above histochemistry data show that there is increased size of adipocytes in both C57 HFD mice and KO HFD mice. The increase is more severe in the C57 mice. This increase is associated with macrophage infiltrates in the fat.

The differences in body weight between the C57 HFD mice and KO HFD mice could not be explained by reduced food consumption in the KO mice. CCR2 KO mice consumed the HFD to an equal degree as compared to the C57 counterparts (FIG. 4).

No changes in metabolic rate were evident in the HFD-fed CCR2 KO mice. Oxygen consumption (VO₂), measured as either total VO₂ (FIG. 5) or respiratory exchange ratio (FIG. 6), was not significantly different in the HFD-fed KO mice. The resting VO₂ values for the C57 mice on both the HFD and LFD were equivalent to the CCR2 KO HFD and LFD mice.

These results demonstrate that decreasing CCR2 activity is an effective means of reducing body weight and/or reducing body fat, and treating disorders associated with increased adiposity.

Example 2: Effect of CCR2 on Metabolic Parameters in Mice Fed a High Fat Diet

CCR2 KO mice have lower basal insulin levels, which imply improved insulin sensitivity (FIG. 7) as by reduced glucose excursions and are resistant to glucose elevations during an OGTT (FIG. 9). Furthermore, contrast to C57 HFD mice, CCR2 HFD KO mice did not develop hyperinsulinemia and glucose intolerance (8A and 8B).

These results demonstrate that CCR2 therapeutic agents would be effective in treating disorders associated with diabetes, glucose intolerance, or insulin resistance. CCR2 therapeutic agents would be effective in treating disorders associated with metabolic syndrome. In addition, CCR2 therapeutic agents would be effective in reducing or maintaining body weight and/or body fat, and treating disorders associated with increased adiposity.

CLAIMS

5 What is claimed is:

1. A method of treating a subject to reduce or maintain body fat and/or body weight comprising administering to a subject having a need to reduce or maintain body fat and/or body weight a therapeutically effective amount of a CC Chemokine 2 (CCR2) therapeutic agent.

10

2. A method of treating a subject to treat diabetes or glucose intolerance, comprising administering to a subject in need of treatment for diabetes or glucose intolerance a therapeutically effective amount of a CC Chemokine 2 (CCR2) therapeutic agent.

15

3. A method of treating a subject to treat metabolic syndrome disorders comprising administering to a subject in need of treatment for a metabolic syndrome disorder a therapeutically effective amount of a CC Chemokine 2 (CCR2) therapeutic agent.

20

4. The method as recited in claims 1, 2 or 3, wherein the CCR2 therapeutic agent is a CCR2 antagonist.

5. The method as recited in claims 1, 2 or 3, wherein the CCR2 therapeutic agent is an inhibitor to a CCR2 ligand.

25

6. A method for identifying an agent that can be used to reduce body fat and/or body weight comprising (i) administering a CCR2 therapeutic agent to a test subject, and (ii) determining whether the CCR2 therapeutic agent is effective in reducing or maintaining body fat and/or body weight in the test subject.

30

7. A method for identifying an agent that can be used to treat diabetes or glucose intolerance, comprising (i) administering a CCR2 therapeutic agent to a test subject, and (ii) determining whether the CCR2 therapeutic agent is effective in treating diabetes or glucose intolerance in the test subject.

35

8. A method for identifying an agent that can be used to treat a metabolic syndrome disorder comprising (i) administering a CCR2 therapeutic agent to a test subject, and (ii) determining whether the CCR2 therapeutic agent is effective in treating a metabolic syndrome disorder in the test subject.

40

9. The method as recited in claims 6, 7, or 8 wherein the CCR2 therapeutic agent is a CCR2 antagonist.

10. The method as recited in claims 6, 7, or 8, wherein the CCR2 therapeutic agent is an inhibitor to a CCR2 ligand.

11. The method as recited in one of claims 1, 2 or 3, further comprising testing the CCR2 therapeutic agent in an *in vitro* test for CCR2 therapeutic activity prior to administering the CCR2 antagonist to the test subject.

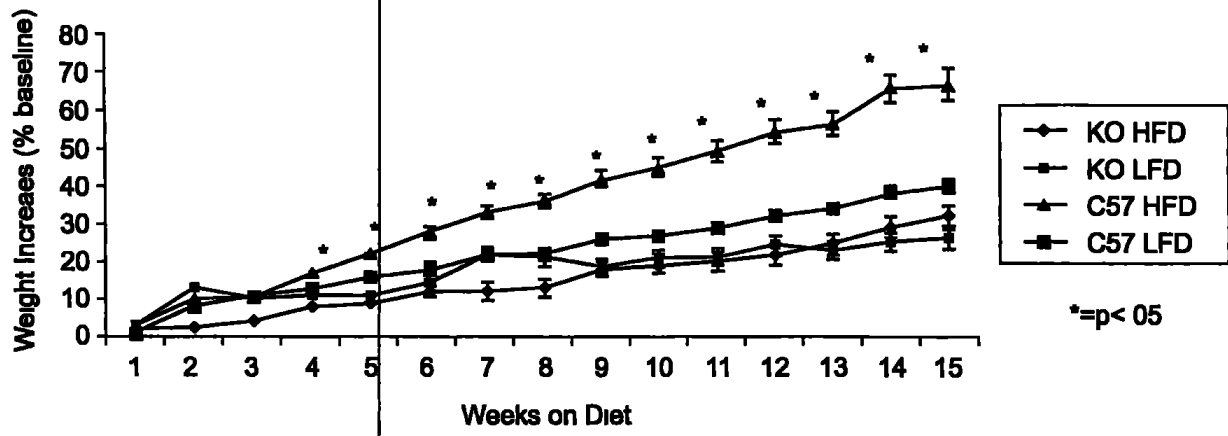
5

12. A kit comprising a CCR2 therapeutic agent and instructions for administering the therapeutic to a patient to reduce or maintain the body fat and/or body weight in the subject.

10 13. A kit comprising a CCR2 therapeutic agent and instructions for administering the therapeutic agent to a patient to treat diabetes and/or glucose intolerance in said patient.

14. A kit comprising a CCR2 therapeutic agent and instructions for administering the antagonist to a patient to treat a metabolic syndrome disorder in said patient.

FIG 1



32

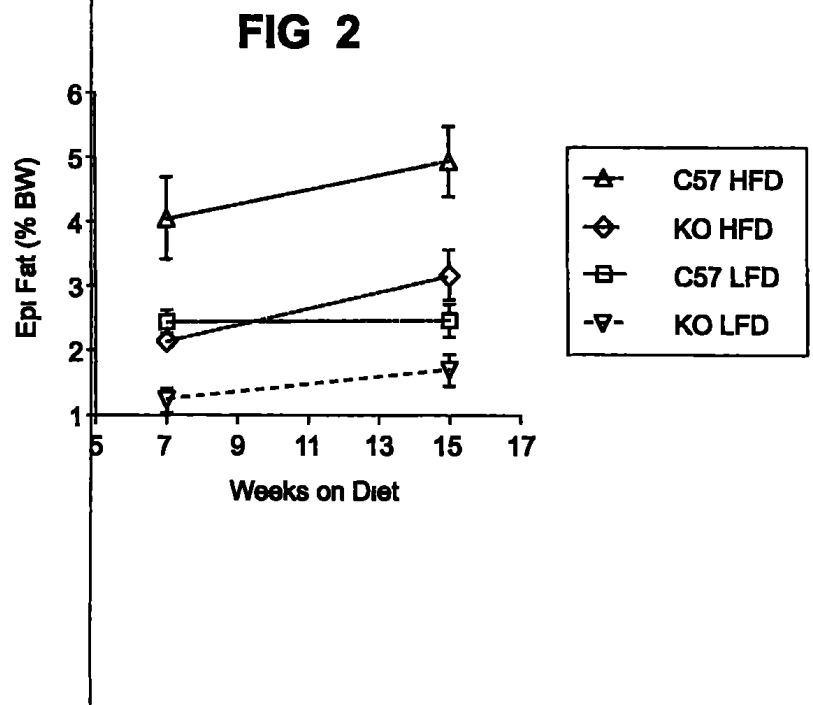


FIG. 3A

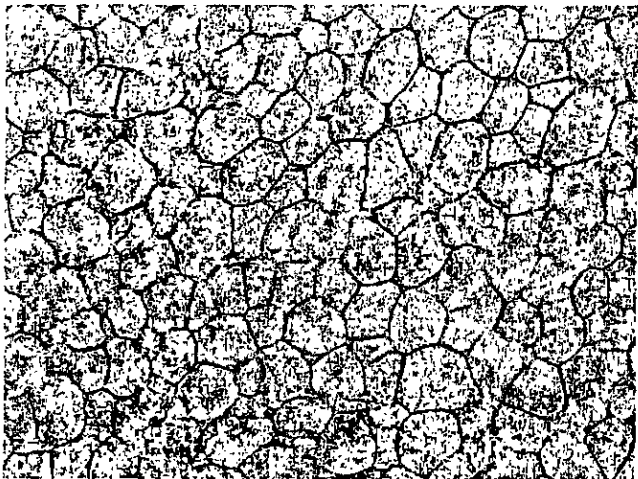


FIG. 3B

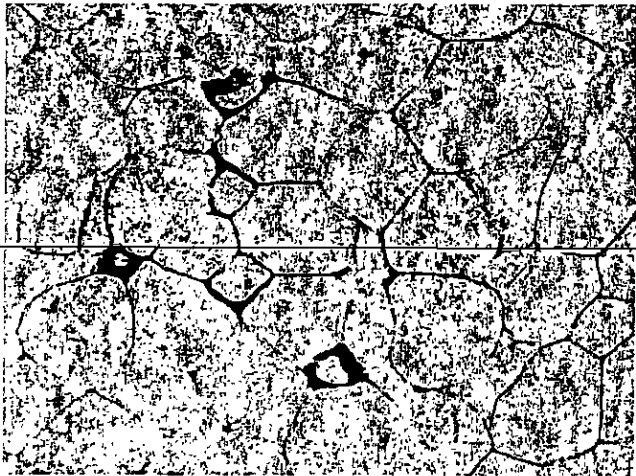


FIG. 3C

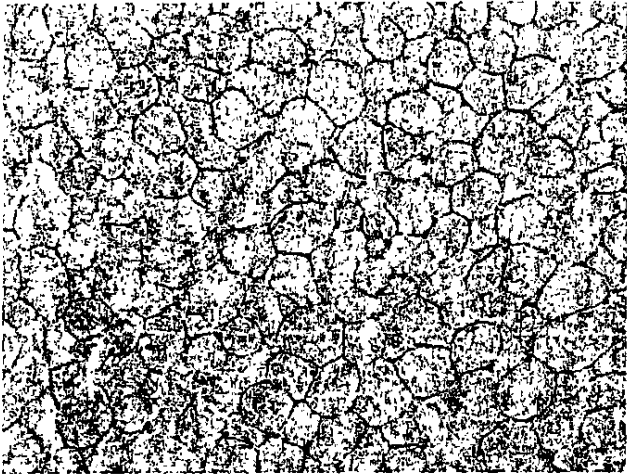
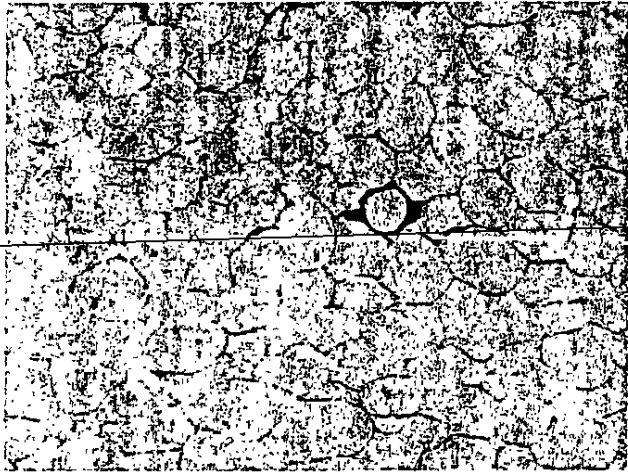


FIG. 3D



[Handwritten signature]

[Handwritten mark]

FIG. 4

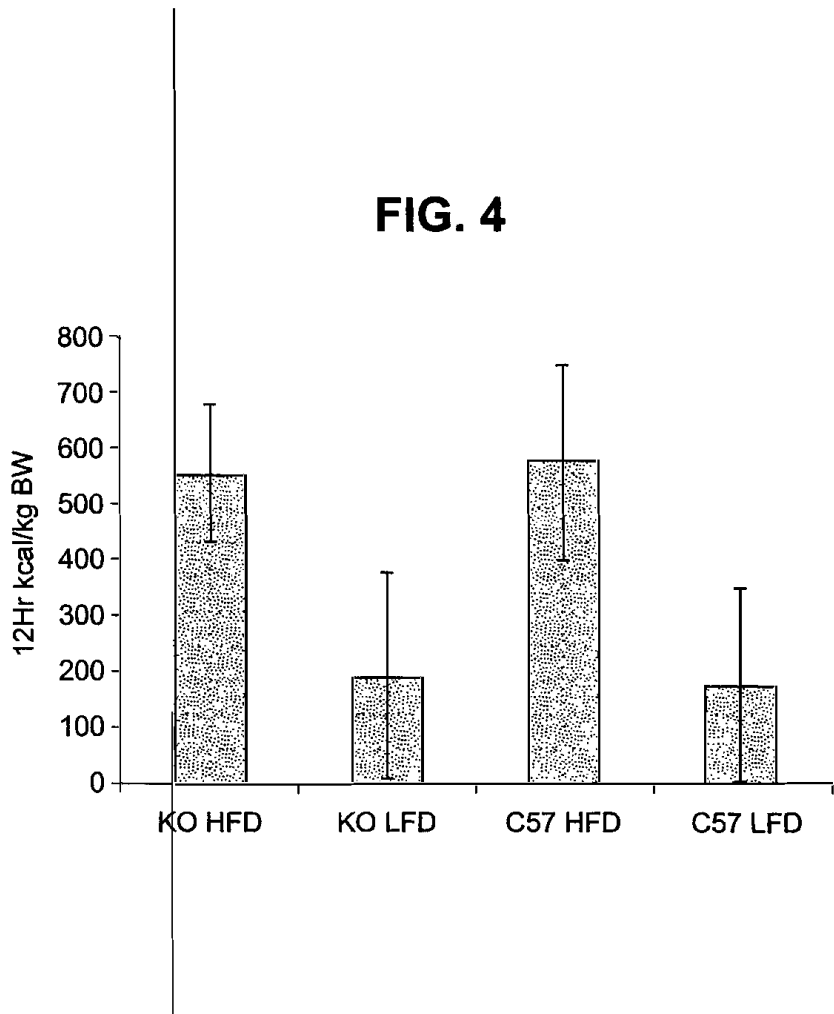
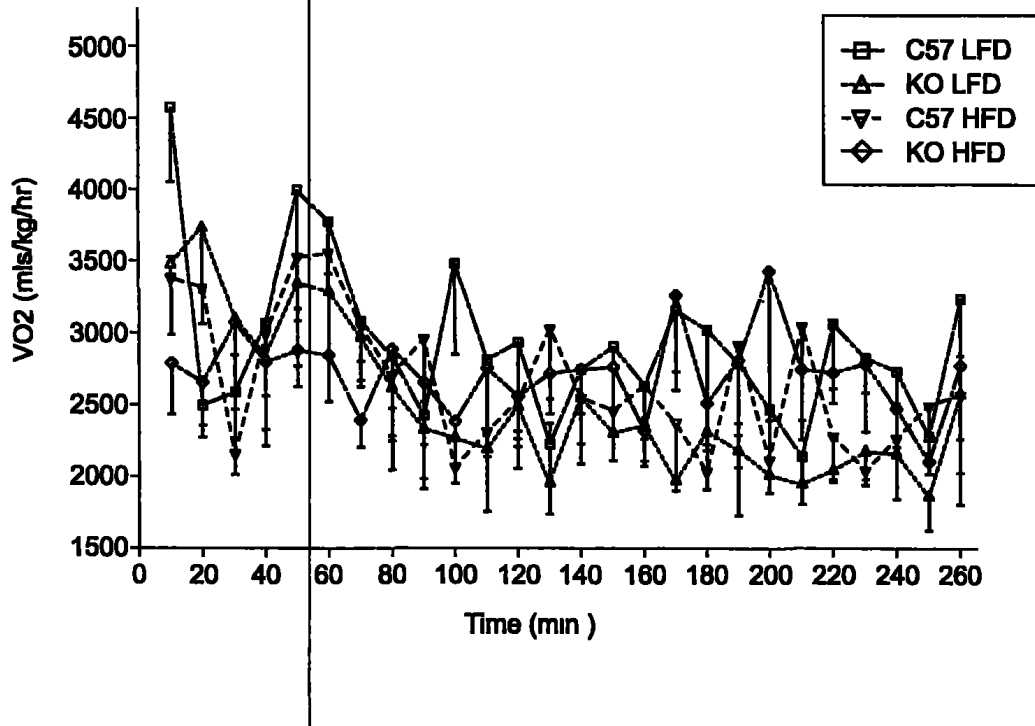


FIG 5



37

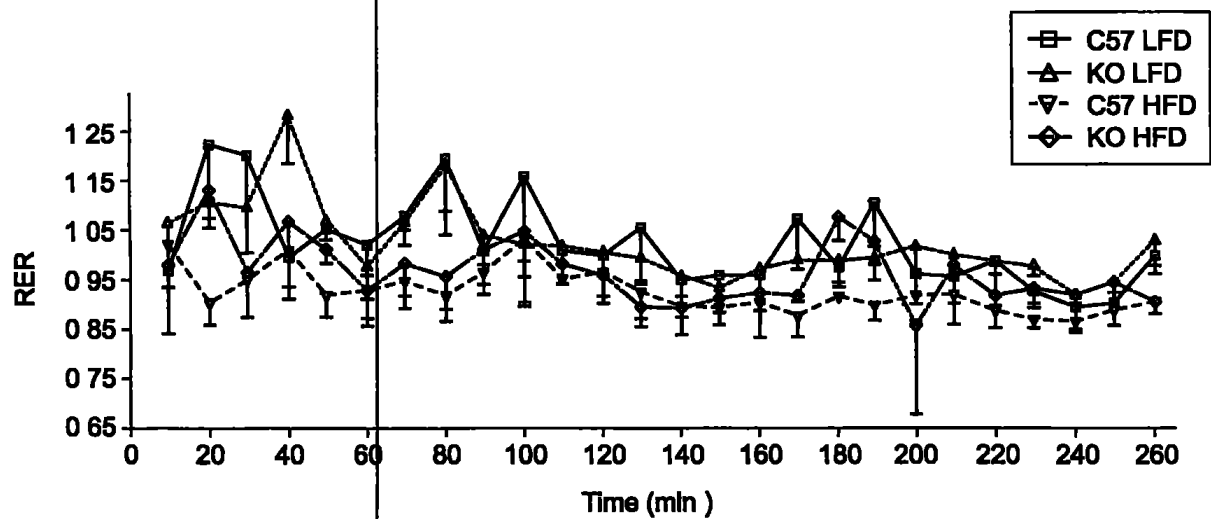
WO 2006/013427

7/11

PCT/IB2005/002162

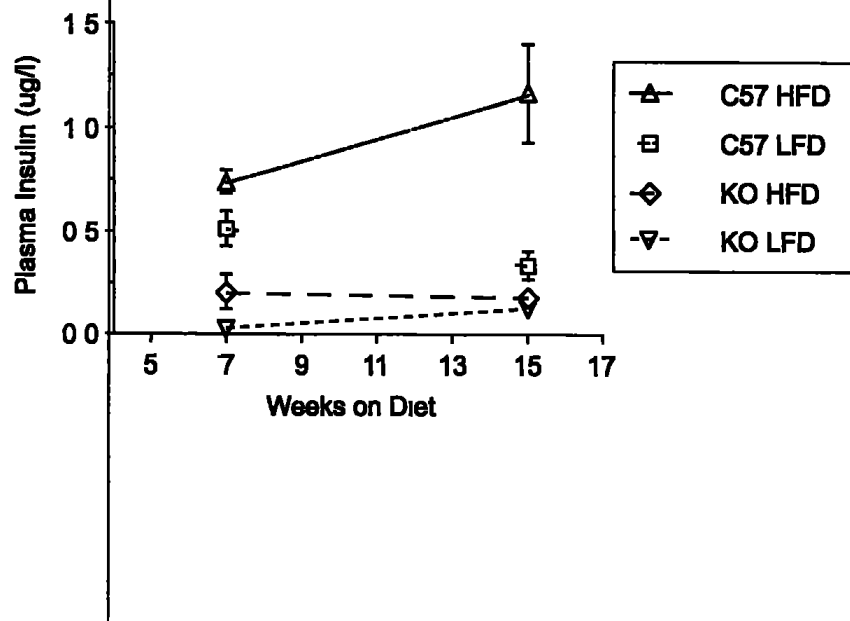
37

FIG 6



8/11

FIG 7



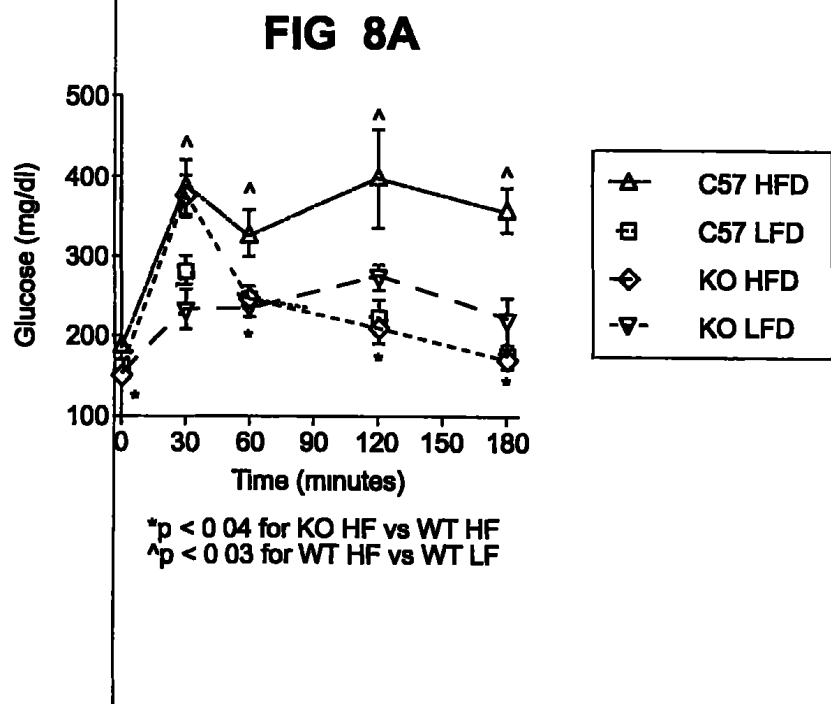
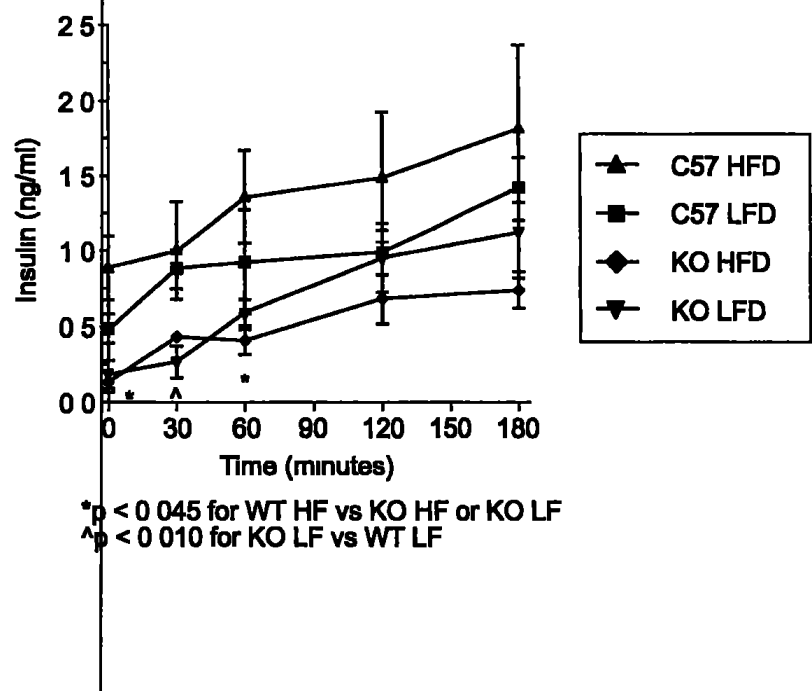
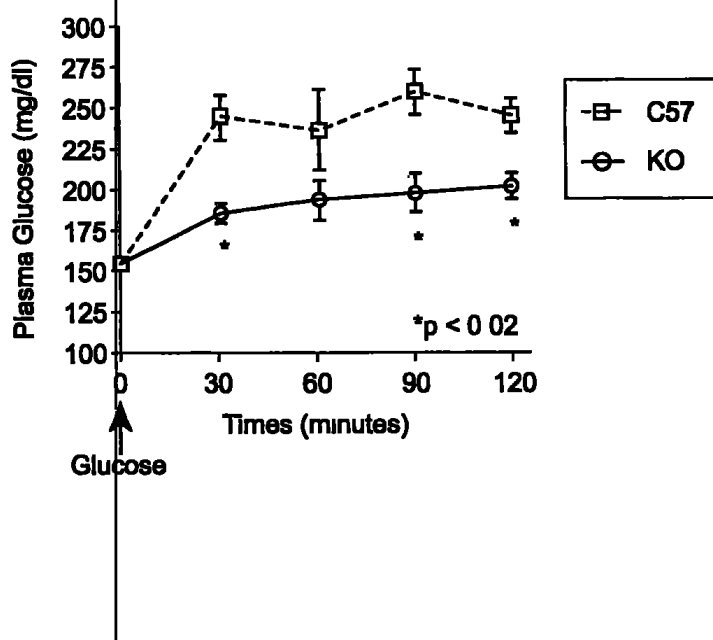


FIG 8B



~~41~~

FIG 9



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



PCT



(43) International Publication Date
9 February 2006 (09.02.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/013427 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 45/00 (2006.01) A61P 5/30 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2005/002162

(22) International Filing Date: 18 July 2005 (18.07.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/592,683 30 July 2004 (30.07.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CORNELIUS,
Peter [US/US]; Pfizer Global Research & Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). GLADUE,
Ronald, Paul [US/US]; Pfizer Global Research and De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
GAROFALO, Robert, Sebastian [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al.; c/o
LAWRENCE, Jackie, Pfizer Inc., MS8260-1615, Eastern
Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AI, 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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GI,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
8 June 2006

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

(54) Title: TREATMENT OF CCR2 MEDIATED DISEASES OR DISORDERS

(57) Abstract: The present invention provides methods to decrease or maintain body weight and/or body fat in patients, e.g. humans and animals, for example in the treatment of overweight or obese patients, or as a means to produce leaner meat in food stock animals, e.g., cattle, chickens, pigs, alone or in combination with second therapeutic agent; methods to treat diabetes and/or glucose intolerance; and methods to treat metabolic syndrome disorders in patients in need thereof, by administering a CCR2 therapeutic agent, kits for the above-identified therapeutic uses, and methods of identifying CCR2 therapeutic agents for treating the above-described therapeutic uses.

WO 2006/013427 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2005/002162

43

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K45/00 A61P3/10 A61P5/50

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)

A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 792 837 A (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS) 3 November 2000 (2000-11-03) page 4, line 29 - line 34 page 5, line 19 - line 20 page 7, line 23 - line 29; claims 1,4,5	1,4-6, 9-12
X	WO 03/090748 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD; TSUCHIMORI, NOBORU; IIZAWA, YUJI; SHI) 6 November 2003 (2003-11-06) abstract	1,4-6, 9-12
P,X	-& EP 1 498 125 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 19 January 2005 (2005-01-19) abstract paragraphs [0012], [0444]	1,4-6, 9-12
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority 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.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 January 2006

Date of mailing of the international search report

10.04.2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentstein 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Pilling, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2005/002162

44

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2005/060665 A (INCYTE CORPORATION; XUE, CHU-BIAO; METCALF, BRIAN; HAN, AMY QI; ROBINS) 7 July 2005 (2005-07-07) page 1, line 7 - line 28 page 122, line 6	1, 4-6, 9-12
P, X	WO 2005/010154 A (MERCK & CO., INC; GE, MIN; GOBLE, STEPHEN, D; PASTERNAK, ALEXANDER; YA) 3 February 2005 (2005-02-03) abstract page 21, line 8	1, 4-6, 9-12
A	WO 00/05265 A (LEUKOSITE, INC; LAROSA, GREGORY, J; HORVATH, CHRISTOPHER; NEWMAN, WALT) 3 February 2000 (2000-02-03) abstract page 47, line 1 - line 27	1, 4-6, 9-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/002162

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

- 2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

- 3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

- 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.:

1, 6, 12 and claims 4, 5, 9, 10, 11 in part

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

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 6, 12 and claims 4, 5, 9, 10, 11 in part

methods of treating a subject to reduce or maintain body fat or body weight using a CC Chemokine 2 therapeutic agent; methods for identifying an agent that can be used to reduce body fat and/or body weight using a CC Chemokine 2 therapeutic agent; a kit for reducing or maintaining body fat or body weight comprising a CC Chemokine 2 therapeutic agent and instructions

2. claims: 2, 7, 13 and claims 4, 5, 9, 10, 11 in part

methods of treating diabetes or glucose intolerance using a CC Chemokine 2 therapeutic agent; methods for identifying an agent that can be used to treat diabetes or glucose intolerance using a CC Chemokine 2 therapeutic agent; a kit for treating diabetes or glucose intolerance comprising a CC Chemokine 2 therapeutic agent and instructions

3. claims: 3, 8, 14 and claims 4, 5, 9, 10, 11 in part

methods of treating metabolic syndrome disorders using a CC Chemokine 2 therapeutic agent; methods for identifying an agent that can be used to treat metabolic syndrome disorders using a CC Chemokine 2 therapeutic agent; a kit for treating metabolic syndrome disorders comprising a CC Chemokine 2 therapeutic agent and instructions

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2005/002162

47

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
FR 2792837	A	03-11-2000	WO	0066149 A1	09-11-2000
WO 03090748	A	06-11-2003	AU	2003235097 A1	10-11-2003
			CA	2483253 A1	06-11-2003
			EP	1498125 A1	19-01-2005
			US	2005245537 A1	03-11-2005
EP 1498125	A	19-01-2005	AU	2003235097 A1	10-11-2003
			CA	2483253 A1	06-11-2003
			WO	03090748 A1	06-11-2003
			US	2005245537 A1	03-11-2005
WO 2005060665	A	07-07-2005	NONE		
WO 2005010154	A	03-02-2005	AU	2004259416 A1	03-02-2005
			CA	2532102 A1	03-02-2005
WO 0005265	A	03-02-2000	AU	764825 B2	28-08-2003
			AU	5220899 A	14-02-2000
			CA	2336250 A1	03-02-2000
			EP	1098908 A2	16-05-2001
			JP	2002521021 T	16-07-2002
			US	6312689 B1	06-11-2001
			US	6352832 B1	05-03-2002
			US	2002037285 A1	28-03-2002
			US	2002150570 A1	17-10-2002
			US	2002051781 A1	02-05-2002
			US	2003165494 A1	04-09-2003
			US	2002028436 A1	07-03-2002
			US	2002015700 A1	07-02-2002
			US	2002012664 A1	31-01-2002
			US	2002051782 A1	02-05-2002

PROCEDIMIENTOS PARA TRATAR LAS ENFERMEDADES O TRASTORNOS MEDIADOS POR CCR2

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención proporciona procedimientos para disminuir o mantener el peso corporal y/o la grasa corporal en pacientes mediante la administración de un receptor 2 de quimiocinas CC (CCR2) como agente terapéutico . Además, la invención proporciona procedimientos para tratar

10 trastornos del síndrome metabólico en pacientes mediante la administración de un agente terapéutico CCR2. La invención también proporciona procedimientos para tratar la diabetes, o la intolerancia a la glucosa, en pacientes mediante la administración de un agente terapéutico CCR2.

ANTECEDENTES

15

En la actualidad, la obesidad se considera epidémica en muchas partes del mundo y se reconoce como enfermedad crónica que requiere tratamiento para reducir los riesgos de salud asociados con ella. Aunque la pérdida de peso en sí misma es un importante resultado del tratamiento, uno de los principales objetivos del tratamiento de la obesidad es mejorar los valores

20 cardiovasculares y metabólicos para reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la obesidad. Se ha mostrado que una pérdida del 5-10% de peso corporal puede mejorar sustancialmente los valores metabólicos y cardiovasculares, tales como la glucemia, la presión arterial y las concentraciones de lípidos. Por tanto, se cree que una reducción del 5-10% del

25 peso corporal puede reducir la morbilidad y la mortalidad.

Los individuos diagnosticados como obesos o con sobrepeso sufren un mayor riesgo de desarrollar otras afecciones tales como cardiopatía coronaria, ictus, hipertensión, diabetes mellitus de tipo 2, dislipidemia, apnea del sueño, osteoartritis, enfermedad de la vesícula biliar, depresión y ciertas formas de cáncer (p. ej., del endometrio, de mama, de próstata y de colon). Las consecuencias negativas para la salud de la obesidad la convierten en la segunda causa principal de muerte prevenible en Estados Unidos y un problema de salud pública importante que ejerce un significativo efecto económico y psicosocial sobre la sociedad (McGinnin y Foege, (1993) *JAMA* 270, 2207-2212 y Calle, E. E. (2003) *NEJM* 348, 1625-1638).

Además, la prevención de la ganancia de peso corporal y/o de grasa corporal o el mantenimiento del peso corporal y/o de la grasa corporal sería beneficiosa para el bienestar de un individuo.

Recientemente se ha sugerido que algunas quimiocinas podrían desempeñar un papel en la regulación de tejido adiposo o desempeñar un papel en la composición celular del tejido adiposo y pueden proporcionar una base para el tratamiento de la obesidad, la diabetes y la caquexia (Gerhardt, C. C. y col., (2001) *Mol. Cell. Endocrin.* 175, 81-92).

Las quimiocinas constituyen un diverso grupo de pequeñas proteínas básicas secretadas que regulan la migración quimiotáctica y la activación de una serie de células, incluidos los leucocitos, y particularmente en el contexto de la activación de la respuesta inmunitaria durante las afecciones inflamatorias. Recientemente se ha propuesto un nuevo esquema de clasificación para las quimiocinas (Zlotnik, A. y Yoshie O. (2000) *Immunity* 12, 121-127).

Ejemplos de células de las que se ha mostrado que responden quimiotácticamente a las quimiocinas, y son activadas por ellas, son neutrófilos, eosinófilos, basófilos, células dendríticas, monocitos, macrófagos, así como linfocitos B y diferentes tipos de linfocitos T (Oppenheim J. J. y col. (1991) *Annu. Rev. Immunol.* 9, 617-48; Miller, M. D. y Krangel, S. K. (1992) *Crit. Rev. Immunol.* 12 17-46; y Baggiolini, M., y col. (1994) *Adv. Immunol.* 55, 97-179).

Las quimiocinas se pueden clasificar en función del patrón de residuos de cisteína que participan en la formación de puentes disulfuro en las proteínas maduras. Un primer grupo, las quimiocinas CXC, o α -quimiocinas, se caracterizan por la presencia de dos residuos de cisteína en la región amino terminal, entre los que se localiza un residuo aminoacídico diferente. Las quimiocinas CXC actúan principalmente sobre los neutrófilos, en particular las quimiocinas CXC que llevan la secuencia de aminoácidos Glu-Leu-Arg en su extremo amino. Entre los ejemplos de quimiocinas CXC se incluyen interleucina 8 (IL-8), GRO- α , - β y - γ , NAP-2, ENA-78 y GCP-2.

Un segundo grupo, las quimiocinas CC, o β -quimiocinas, se caracterizan por la presencia de dos residuos de cisteína adyacentes en la región amino terminal. Las quimiocinas CC actúan sobre una mayor variedad de leucocitos tales como monocitos, macrófagos, eosinófilos, basófilos, así como linfocitos T y B. Ejemplos de estas incluyen MCP-1, MCP-2, MCP-3, MIP-1 α , MIP-1 β , eotaxina, RANTES e I-309.

El MCP-1, o como se ha clasificado recientemente CCL2, es producido por los monocitos y por una variedad de células tisulares, tales como células endoteliales, células epiteliales, fibroblastos, queratinocitos, células sinoviales,

células mesangiales, osteoblastos, células de músculo liso, así como por una multitud de células tumorales (Baggiolini, M. y col. (1994) *Adv. Immunol.* 55, 97-179). Recientemente también se ha mostrado que el MCP-1 es producido por los adipocitos (Rollins, B.G. (1997) *Blood* 90, 909-928) y Gerhardt, C. C. y col. (2001) *Mol. Cell. Endocrinol.* 175, 81-92).

El MCP-1 puede desempeñar un papel en la patogénesis de las lesiones ateroscleróticas. Se ha sugerido que el reclutamiento activo de monocitos a través del MCP-1 liberado del endotelio activado puede desempeñar un papel en la formación de estrías grasas y de placas ateroscleróticas (Yla-Herttuala, S. y col. (1991) *PNAS* 88, 5252-5256; Schwartz, C. J., y col. (1993) *Am. J. cardiol.* 71, 9B-14B; y Takeya, M. (1993) *Hum. Pathol.* 24, 534-9). Los ratones hipercolesterolémicos que presentan una alteración genética del MCP-1 o de su receptor, CCR2, presentan una menor aparición de ateroma (Boring, L. y col. (1998) *Nature* 394, 894-897).

Se ha mostrado que la expresión de MCP-1 se regula por aumento en el tejido adiposo blanco y en el plasma de ratones obesos en comparación con controles delgados (Sartipsy, P. y Loskutoff, D. J. (2003) *PNAS* 100, 7265-7270. Se ha mostrado que la expresión de MCP-1 aumenta en los ratones con obesidad inducida por la dieta, lo que conduce a niveles elevados de MCP-1 en plasma (Takahashi, K. y col. (2003) *J. Bio. Chem* 278, 46654-46660).

Datos cada vez más abundantes también sugieren la existencia de una relación correlativa y posiblemente causal entre la inflamación y la resistencia a la insulina. Se ha indicado que la citocina proinflamatoria TNF- α media la resistencia a la insulina como resultado de la obesidad en modelos de obesidad en roedores (Hotamisligil, G. S. (1994) *Diabetes* 43, 1271-1278). También se

ha observado una mayor expresión de la TNF- α en macrófagos en tejido adiposo de individuos obesos (Weisburg, S. P. y col. (2003) *J. Clin. Invest.* 112, 1796-1808).

Se han usado ratones inactivados para CCR2 -/- (KO) como herramienta
5 para estudiar la patogénesis de enfermedades inflamatorias y para determinar qué afecciones podrían mejorar o potenciarse con antagonistas del CCR2.

Se ha mostrado que los ratones KO en CCR2 presentan reducciones en la adhesión de leucocitos inducidos por MCP-1 al endotelio microvascular y reducción de extravasación leucocitaria (Kuziel, W. A. (1997), *PNAS* 94, 12053-
10 12058). Además, se ha mostrado que los ratones KO en CCR2 presentan un menor reclutamiento de los monocitos en respuesta a agentes inflamatorios (Boring, L. y col.), (1997) *J. Clin. Invest.* 100, 2252-2261).

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona procedimientos para disminuir o
15 mantener el peso corporal y/o la grasa corporal mediante la administración del CCR2 como agente terapéutico a un paciente (solo o en combinación con otro agente terapéutico), así como kits relacionados y procedimientos de detección selectiva para CCR2 como agentes terapéuticos para el uso terapéutico descrito anteriormente. La invención también proporciona procedimientos para
20 tratar el síndrome metabólico mediante la administración de un agente terapéutico CCR2 a un paciente (solo o en combinación con otro agente terapéutico). Además, la invención también proporciona procedimientos para tratar la diabetes o la intolerancia a la glucosa mediante la administración de un agente terapéutico CCR2 a un paciente (solo o en combinación con otro agente
25 terapéutico). Los agentes terapéuticos CCR2 incluyen antagonistas del CCR2.

Otros agentes terapéuticos CCR2 incluyen inhibidores de CCR2 e inhibidores del ligando de CCR2.

En una forma de realización, la invención proporciona un procedimiento de tratar un sujeto para reducir el peso corporal y/o la grasa corporal, que
5 comprende administrar a un sujeto (es decir, un paciente) que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico CCR2. En esta forma de realización, el sujeto es humano, el sujeto presenta sobrepeso o es obeso o tiene tendencia a ser obeso y el agente terapéutico CCR2 es un antagonista del CCR2. Agentes terapéuticos CCR2 adicionales incluyen
10 inhibidores del CCR2 e inhibidores del ligando del CCR2.

En una segunda forma de realización, la invención proporciona un procedimiento de tratar un sujeto para mantener y o estabilizar el peso corporal y/o la grasa corporal, mediante la administración a un sujeto que lo necesite de un agente terapéutico CCR2. Los agentes terapéuticos CCR2 incluyen
15 antagonistas de CCR2. Agentes terapéuticos CCR2 adicionales incluyen inhibidores del CCR2 e inhibidores del ligando del CCR2.

En una tercera forma de realización, la invención proporciona un procedimiento de tratar la diabetes o la intolerancia a la glucosa, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad
20 terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico CCR2. El paciente diabético puede ser un diabético de tipo 1 (DMID) o de tipo 2 (DMNID). En el diabético de tipo 1, el agente terapéutico CCR2 serviría para incrementar la sensibilidad a la insulina. Los agentes terapéuticos CCR2 incluyen antagonistas de CCR2. Agentes terapéuticos CCR2 adicionales incluyen inhibidores del CCR2 e
25 inhibidores del ligando del CCR2.

En una cuarta forma de realización, la invención proporciona un procedimiento de tratar el síndrome metabólico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico CCR2.

- 5 En una quinta forma de realización, el procedimiento además comprende administrar un segundo agente terapéutico al sujeto, preferentemente un agente antiobesidad, p. ej., rimonabant, orlistat, sibutramina, bromocriptina, leptina o péptido YY₃₋₃₆, o análogos de los mismos.

10 Un segundo aspecto de la invención es un procedimiento para identificar un agente que se puede usar para reducir o mantener la grasa corporal y/o el peso corporal, o para tratar la diabetes, el síndrome metabólico o la intolerancia a la glucosa, que comprende (i) administrar un agente terapéutico CCR2 a un sujeto problema e (ii) determinar si el agente terapéutico CCR2 es eficaz en la reducción o el mantenimiento de la grasa corporal y/o el peso corporal o en el
15 tratamiento de la diabetes, el síndrome metabólico o la intolerancia a la glucosa, en el sujeto problema. Los agentes terapéuticos CCR2 incluyen antagonistas de CCR2. Agentes terapéuticos CCR2 adicionales incluyen inhibidores del CCR2 e inhibidores de ligandos del CCR2.

20 Como aspecto relacionado, el procedimiento puede además comprender analizar los agentes terapéuticos CCR2 en un análisis *in vitro* para determinar la actividad CCR2 antes de administrar el agente terapéutico CCR2 al sujeto problema.

25 Un tercer aspecto de la invención es un procedimiento para identificar un agente terapéutico que se puede usar para tratar la diabetes de tipo 1 o de tipo 2, que comprende (i) administrar un agente terapéutico CCR2 a un sujeto

problema e (ii) determinar si el agente terapéutico CCR2 es eficaz en el tratamiento de la diabetes o de la intolerancia a la glucosa, en el sujeto problema. Como aspecto relacionado, el procedimiento puede además comprender analizar los agentes terapéuticos CCR2 en un análisis *in vitro* para
5 determinar la actividad CCR2 antes de administrar el agente terapéutico CCR2 al sujeto problema.

Un cuarto aspecto de la invención es un procedimiento para identificar un agente terapéutico que se puede usar para tratar trastornos del síndrome metabólico, que comprende (i) administrar un agente terapéutico CCR2 a un
10 sujeto problema e (ii) determinar si el agente terapéutico CCR2 es eficaz en el tratamiento del síndrome metabólico, en el sujeto problema. Como aspecto relacionado, el procedimiento puede además comprender analizar el agente terapéutico CCR2 en un análisis *in vitro* para determinar la actividad CCR2 antes de administrar el agente terapéutico CCR2 al sujeto problema.

15 También caracterizado, como quinto aspecto de la invención se encuentra un kit que comprende un agente terapéutico CCR2 e instrucciones para administrar el agente terapéutico a un sujeto para reducir o mantener la grasa corporal y/o el peso corporal en el sujeto. También se proporciona, como un aspecto de la invención, un kit que comprende un agente terapéutico CCR2
20 e instrucciones para administrar el antagonista a un sujeto para tratar la diabetes o la intolerancia a la glucosa. También caracterizado, como un aspecto de la invención consta un kit que comprende un agente terapéutico CCR2 e instrucciones para administrar el agente terapéutico a un sujeto para tratar los trastornos de síndrome metabólico. Los agentes terapéuticos CCR2
25 incluyen antagonistas de CCR2. Agentes terapéuticos CCR2 adicionales

incluyen inhibidores del CCR2 e inhibidores de ligandos del CCR2. En otras formas de realización, el kit puede además comprender un segundo agente terapéutico, más preferentemente un agente antiobesidad, por ejemplo rimonabant, orlistat, sibutramina, bromocriptina, leptina o péptido YY₃₋₃₆, o
5 análogos de los mismos.

Los expertos en la técnica entenderán por completo los términos usados en la presente memoria descriptiva en la descripción y las reivindicaciones adjuntas para describir la presente invención. No obstante, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos
10 se describen más a continuación.

Con el término "un/uno" se pretende incluir uno o más.

Los términos "tratar", "tratamiento" y "que trata" incluyen los tratamientos preventivo (p. ej., profiláctico) y paliativo, o el acto de proporcionar tratamiento preventivo o paliativo.

15 El término "sujeto" quiere decir cualquier paciente (p. ej., humano o animal) o individuo que tenga un efecto beneficioso por una menor actividad del CCR2.

Una "enfermedad o trastorno mediado por CCR2" quiere decir cualquier enfermedad, trastorno, afección o estado de salud perjudicial en el que se sabe
20 que el CCR2 desempeña un papel o posee algún efecto.

Por "agente terapéutico" se quiere decir una composición farmacéutica que incluya un producto químico, p. ej. una molécula pequeña, o un material o molécula biológica (natural o sintética) que sea capaz de modular el CCR2 o un ligando del CCR2; tales agentes terapéuticos incluirían un antagonista del
25 CCR2 o un inhibidor del CCR2 como los definidos en la presente memoria

descriptiva o un inhibidor de un ligando del CCR2.

Por "antagonista del CCR2" o "inhibidor del CCR2" se quiere decir un agente terapéutico que reduce o atenúa un (es decir uno o más) directa o indirectamente la actividad biológica del CCR2. Tales agentes pueden incluir

5 proteínas, tales como anticuerpos anti-CCR2, ácidos nucleicos, p. ej. ácidos nucleicos antisentido del CCR2 o de ARN de interferencia (ARNi), aminoácidos, péptidos, hidratos de carbono, moléculas pequeñas (orgánicas o inorgánicas) o cualquier otro compuesto o composición que disminuya la actividad de un polipéptido CCR2 bien mediante la reducción efectiva de la cantidad de CCR2

10 presente en una célula o bien mediante la disminución de la capacidad de los ligandos de CCR2 para interactuar con él. Los compuestos que son antagonistas del CCR2 incluyen todos los solvatos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros y profármacos de los compuestos. Preferentemente, un antagonista de CCR2 de molécula

15 pequeña usado en la presente invención posee una CI₅₀ de menos de 10 μ M, más preferentemente, de menos de 1 μ M, incluso más preferentemente, de menos de 0,1 μ M. De acuerdo con técnicas estándar se prepara un oligonucleótido antisentido dirigido al gen o al ARNm de CCR2 para inhibir su expresión (Agrawal y col. (1993) *Methods in Molecular Biology: Protocols for*

20 *Oligonucleotides and Analogs*, Vol. 20). De igual modo se puede utilizar una molécula de ARN de interferencia que funciona reduciendo la expresión del receptor de CCR2 (Hannon (2002) *Nature* 418; 244-251, Shi, (2003) *Trends in Genetics* 19: 9-12, 2003; y Shuey y col., (2002) *Drug Discovery Today* 7: 1040-1046).

25 Por "inhibidor del ligando de CCR2" se quiere decir un agente

terapéutico que previene o reduce la función o la interacción de un ligando de CCR2 con su receptor.

5 "Menor actividad de CCR2" quiere decir una disminución manipulada en la actividad polipeptídica total del CCR2 como resultado de alteración genética o manipulación de la función del gen de CCR2 que causa una reducción del nivel de polipéptido CCR2 funcional en una célula, o como el resultado de la administración de un agente terapéutico que afecta a la actividad del CCR2 directa o indirectamente mediante la interferencia con la interacción con el ligando.

10 La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que el transportador, vehículo, diluyente, excipiente(s) y/o sal designados son, en general, química y/o físicamente compatibles con los otros ingredientes que comprenden la formulación, y fisiológicamente compatibles con el receptor de los mismos.

15 El término "profármaco" se refiere a un compuesto que es un precursor del fármaco que, tras su administración, libera el fármaco in vivo a través de un proceso químico o fisiológico (p. ej., después de ser llevado a pH fisiológico o a través de actividad enzimática). Higuchi y Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, vol. 14 del ACS Symposium Series y *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and
20 Pergamon Press, 1987, proporcionan una discusión de la síntesis y el uso de profármacos.

Los términos "sales" y "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales orgánicas e inorgánicas de un compuesto, un estereoisómero del compuesto, o un profármaco del compuesto.

25 "Sobrepeso" y la condición de "obeso" más grave quieren decir que se

posee un peso corporal mayor al ideal (más específicamente, grasa corporal superior a la ideal) y, en general, se define por un índice de masa corporal (IMC), que se correlaciona con la grasa corporal total y el riesgo relativo de sufrir una muerte prematura o incapacidad debido a la enfermedad como consecuencia del sobrepeso o la condición de obeso. Los riesgos para la salud se incrementan con el incremento de la grasa corporal excesiva. El IMC se calcula con el peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados (kg/m^2) o, como alternativa, con el peso en libras, multiplicado por 703, dividido por la altura en pulgadas cuadradas ($\text{lbs} \times 703/\text{in}^2$). El "sobrepeso" normalmente constituye un IMC de entre 25,0 y 29,9. La "obesidad" normalmente se define como un IMC de 30 o superior (véase, p. ej., National Heart, Lung and Blood Institute, Clinical Guidelines on the identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: US Department of Health and Human Services, NIH publicación n° 98-4083, 1998). En los individuos muy musculados, la correlación entre el IMC, la grasa corporal y el riesgo de enfermedad es más débil que en otros individuos. Por tanto, la evaluación de si estos individuos muy musculados tienen en realidad sobrepeso o son obesos se puede realizar con más precisión mediante otra medida tal como una medida directa de la grasa corporal total o la evaluación de la proporción cintura-cadera.

El "síndrome metabólico", como se define en la presente memoria descriptiva, y de acuerdo con el Adult Treatment Panel III (ATP III; National Institutes of Health: Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), Executive Summary; Bethesda, MD,

National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2001 (NIH pub. N° 01-3670), se produce cuando una persona tiene tres o más de los siguientes síntomas o trastornos:

- 5 1. Obesidad abdominal: circunferencia de la cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres;
2. Hipertrigliceridemia: ≥ 150 mg/dl (1,695 mmol/l);
3. Bajos niveles de colesterol HDL: < 40 mg/dl (1,036 mmol/l) en varones y < 50 mg/dl (1,295 mmol/l) en mujeres;
4. Presión arterial elevada: $\geq 130/85$ mmHg (17,33/11,33 kPa);
- 10 5. Niveles elevados de glucosa en ayunas: ≥ 110 mg/dl ($\geq 6,1$ mmol/l); o de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (Alberti y Zimmet, Diabet. Med. 15: 539-53, 1998), cuando una persona presenta diabetes, deterioro de la tolerancia a la glucosa, alteración de los niveles de glucosa en ayunas o resistencia a la insulina más dos o más de las
- 15 siguientes anomalías:
 1. Presión arterial elevada: $\geq 160/90$ mmHg (21,33/12,00 kPa);
 2. Hiperlipidemia: concentración de triglicéridos ≥ 150 mm/dl (1,695 mmol/l) y/o colesterol HDL < 35 mg/dl (0,9 mmol/l) en varones y < 39 mg/dl (1,0 mmol/l) en mujeres;
 - 20 3. Obesidad central: proporción cintura-cadera > 0,90 para varones y >0,85 en mujeres y/o IMC > 30 kg/m²;
 4. Microalbuminuria: tasa de excreción de albúmina en orina ≥ 20 µg/min o una proporción albúmina-creatinina ≥ 20 mg/kg.

25 Por "terapéuticamente eficaz se quiere decir que tiene como resultado una disminución, con respecto al control adecuado, de la grasa corporal y/o el

peso corporal; y/o la mejora de uno o más síntomas de diabetes (DMNID y/o DMID); los síntomas o trastornos del síndrome metabólico; y/o la intolerancia a la glucosa.

Otras características y ventajas de la invención serán todavía más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones. Aunque la invención se describe en relación con formas de realización específicas, deberá entenderse que otros cambios y modificaciones que se pueden practicar también son parte de esta invención y también se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Esta solicitud está destinada a cubrir cualquier equivalente, variación, uso o adaptación de la invención que siguen, en general, los principios de la invención, incluidas las desviaciones de la presente descripción que entran dentro de la práctica conocida o habitual de la técnica, que se pueden determinar sin experimentación indebida. Todas las publicaciones, incluidas las solicitudes de patentes publicadas y las patentes concedidas, mencionadas en la presente memoria descriptiva se incorporan en su totalidad por referencia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIG. 1 muestra el transcurso del tiempo en los cambios del peso corporal, como el porcentaje del cambio respecto a la línea base, para los cuatro grupos experimentales: ratones de tipo salvaje (C57) alimentados con una dieta pobre en grasas (C57 DPG); ratones inactivados para CCR2 $-/-$ (KO) alimentados con una dieta pobre en grasas (KO DPG); ratones de tipo salvaje alimentados con una dieta rica en grasas (C57 DRG); y ratones KO en CCR2 alimentados con una dieta rica en grasas (KO DRG). Los ratones C57 DRG exhibieron un incremento en el peso corporal en comparación con los ratones

C57 DPG. No obstante, los ratones KO DRG no experimentaron un incremento similar en el peso corporal en comparación con los ratones KO DPG.

La FIG. 2 es una gráfica lineal que muestra el curso en el tiempo de la grasa en el epidídimo en forma del porcentaje de peso corporal para los cuatro grupos experimentales. Los ratones KO en CCR2 mostraron una menos adiposidad en relación con el peso corporal en comparación con los ratones C57 control alimentados con dietas similares.

Las FIG. 3A-3D proporciona imágenes de secciones histológicas para el tejido adiposo de los cuatro grupos experimentales después de 12 semanas.

La FIG. 4 es una gráfica de barras que detalla el curso en el tiempo del consumo de alimentos, normalizado para ganancia de peso corporal para los cuatro grupos experimentales. A pesar de la reducida ganancia de peso corporal de los ratones KO DRG, como se muestra en la FIG.1, los ratones KO DRG consumieron una cantidad igual o ligeramente superior de la DRG en comparación con los ratones C57 alimentados con DRG.

La FIG. 5 muestra el consumo de oxígeno (VO₂) en los cuatro grupos experimentales. No se observaron cambios significativos en la tasa metabólica entre los cuatro grupos experimentales.

La FIG. 6 muestra el VO₂ en reposo en los cuatro grupos experimentales. No se observaron cambios significativos entre los cuatro grupos experimentales.

La FIG. 7 es una gráfica lineal que muestra los niveles de insulina en plasma en ayunas en los cuatro grupos experimentales. Los ratones KO en CCR2 eran más sensibles a la insulina que los ratones C57 control para ambos protocolos, DRG y DPG, como sugieren los menores niveles basales de

insulina.

Las FIG. 8A-8B son gráficas lineales que muestran los resultados de una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) y los niveles de insulina en los cuatro grupos experimentales. Los ratones KO en CCR2 alimentados con DRG exhibieron una desviación significativamente reducida de los niveles de glucosa en la PTGO en comparación con los ratones C57 alimentados con DRG.

La FIG 9. es una gráfica lineal que muestra los resultados de una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) en ratones KO en CCR2 y ratones C57 alimentados con una dieta normal. Los ratones KO en CCR2 fueron significativamente más tolerantes a la glucosa en comparación con los ratones C57 control.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a procedimientos para disminuir el peso corporal y/o la grasa corporal en un animal, p. ej., en el tratamiento de pacientes con sobrepeso u obesos (p. ej., seres humanos o animales de compañía), o como medio para producir carne más magra en animales para alimentación (p. ej., ganado vacuno, pollos, cerdos), en pacientes que lo necesiten mediante la administración de un antagonista del CCR2.

La invención está además dirigida a procedimientos para tratar trastornos del síndrome metabólico en pacientes (humanos o animales) que lo necesiten mediante la administración de un antagonista del CCR2.

La invención también está dirigida a procedimientos para tratar la diabetes no insulino dependiente (dependiente de insulina y/o no dependiente de insulina) y/o la intolerancia a la glucosa en pacientes (humanos o animales) que lo necesiten mediante la administración de un antagonista del CCR2.

Como se describe en los Ejemplos de la presente memoria descriptiva, los ratones inactivados para CCR2 $-/-$ (KO) son relativamente resistentes a desarrollar un mayor peso corporal y mayor adiposidad. Los datos también muestran síntomas reducidos del síndrome metabólico, consiguiente a la exposición a una dieta rica en grasas (DRG). Los ejemplos demuestran que 5 causar una disminución de la actividad del CCR2 es un procedimiento eficaz para reducir el peso corporal y/o la grasa corporal, puede mejorar un síntoma de síndrome metabólico, se puede usar, por ejemplo, para tratar pacientes (humanos y animales) con sobrepeso, obesos y/o que sufren uno o más 10 síntomas del síndrome metabólico, y para tratar especies animales para alimentación para producir carne más magra.

Ejemplo de antagonistas de quimiocinas (Inhibidores)

Los antagonistas de quimiocinas, y específicamente los antagonistas del CCR2, que podrían ser útiles en la práctica de la presente invención, también 15 se pueden identificar mediante los ensayos indicados en la presente memoria descriptiva, y pueden incluir aquéllos como se describen en los siguientes documentos de patente: WO 04/050024; WO 04/016769; WO 03/093266; WO 03/093231; WO 03/092586; WO 03/051921; WO01/51467; WO00/69815; WO 00/69432; WO 00/46199; WO 98/25617; WO 98/25605; la solicitud publicada 20 de EE.UU. nº 2003144339; la solicitud publicada de EE.UU. 20030165494; la solicitud publicada de EE.UU. nº 2003 008893; la solicitud publicada de EE.UU. 2002042370; la patente de EE.UU. nº 6.737.435; la patente de EE.UU. nº 6.686.353; la patente de EE.UU. nº 613.760; la patente de EE.UU. nº 6.569.888; la patente de EE.UU. nº 6.479.527; la patente de EE.UU. nº 6.472.410; la patente de EE.UU. nº 6.451.842; la patente de EE.UU. nº 25

6.403.587; la patente de EE.UU. nº 6.441.004; la patente de EE.UU. nº 6.362.177; la patente de EE.UU. nº 6.387.912; la patente de EE.UU. nº 6.291.501; la patente de EE.UU. nº 6.288.103; la patente de EE.UU. nº 6.140.349; la patente de EE.UU. nº 6.140.338; la patente de EE.UU. nº 6.166.037; la patente de EE.UU. nº 6.136.827; la patente de EE.UU. nº 6.124.319; la patente de EE.UU. nº 6.084.075; la patente de EE.UU. nº 6.013.664; la patente de EE.UU. nº 5.962.462 y la patente de EE.UU. nº 5.719.776.

Antagonistas del CCR2

10 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "antagonista de la función del CCR2" se refiere a un agente (p. ej., una molécula, un compuesto), que puede inhibir una (es decir una o más) función del CCR2. Por ejemplo, un antagonista de la función del CCR2 puede inhibir la unión de uno o más ligandos (p. ej., MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 y MCP-5) al CCR2 y/o
15 inhibir la transducción de la señal mediada a través del CCR2 (p. ej., intercambio de GDP/GTP mediante proteínas G asociadas al CCR2, flujo de calcio intracelular). En consecuencia, los procesos mediados por el CCR2 y las respuestas celulares (p. ej., proliferación, migración, respuestas quimiotácticas, secreción o desgranulación) pueden inhibirse con un antagonista de la función
20 del CCR2. Como se usa en la presente memoria descriptiva, "CCR2" se refiere al receptor 2 de quimiocinas CC naturales (p. ej., CCR2 de mamífero (p. ej., CCR2 humano (*Homo sapiens*)) y abarca variantes naturales, tales como variantes alélicas y variantes de corte y empalme (p. ej., receptor 2a de quimiocinas CC y/o receptor 2b de quimiocinas CC).

25 Un antagonista de la función del CCR2 es un compuesto que es, por

ejemplo, una molécula orgánica pequeña, un producto natural, una proteína (p. ej., anticuerpo, quimiocina, citocina), un péptido o un peptidomimético.

En la técnica se conocen varias moléculas que pueden antagonizar una o más funciones de los receptores de quimiocinas (p. ej., CCR2), incluidas
5 **moléculas orgánicas; proteínas, tales como anticuerpos (p. ej., sueros policlonales, monoclonales, quiméricos, humanizados, humanos) y fragmentos de los mismos de unión al antígeno; mutantes y análogos de quimiocinas; y péptidos.**

Los antagonistas de la función de CCR2 se pueden identificar, por
10 **ejemplo, mediante bibliotecas para la detección selectiva de colecciones de moléculas, tales como, el Depósito Químico del Instituto Nacional del Cáncer, como se describe en la presente memoria descriptiva, o usando otros procedimientos adecuados.**

Otra fuente de antagonistas de la función del CCR2 son bibliotecas
15 **combinatorias, que pueden comprender muchas especies moleculares estructuralmente distintas. Las bibliotecas combinatorias se pueden usar para identificar compuestos principales o para optimizar una pista identificada previamente. Tales bibliotecas se pueden fabricar mediante procedimientos bien conocidos de química combinatoria y detectarse de forma selectiva**
20 **mediante procedimientos adecuados, tales como los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva.**

Como se ha indicado anteriormente, otros antagonistas del CCR2, incluidos los antagonistas selectivos del CCR2, se pueden identificar usando ensayos estándar conocidos para los expertos en la técnica. Brevemente, un
25 **tipo de detección selectiva para identificar moduladores selectivos del CCR2**

usa líneas celulares, incluidas células primarias o células de CCR2 transfectadas. Como alternativa, se podrían utilizar modelos animales.

Preferentemente, la proteína CCR2 usada en los ensayos de detección selectiva para los antagonistas o inhibidores del CCR2 es humana (patente de EE.UU. nº 5.707.815 y patente de EE.UU. nº 6.132.987 y Charo y col. (1994) PNAS 91: 2752-2756). En la técnica también se conocen y se pueden utilizar en ensayos proteínas CCR2 de otras especies de mamíferos.

Como alternativa al análisis de la inhibición de la unión del ligando de CCR2 está la evaluación de la inhibición de la función del CCR2.

Los agentes del análisis usados para la detección selectiva de agentes terapéuticos CCR2 se pueden seleccionar de forma individual, por ejemplo, de los documentos de patentes indicados anteriormente, u obtenerse de una biblioteca de compuestos. Tales agentes incluyen péptidos, bibliotecas moleculares derivadas de la química combinatoria hechas de aminoácidos de configuración D y/o L, fosfopéptidos, anticuerpos, productos biológicos modificados incluidos, por ejemplo, proteínas modificadas, y compuestos orgánicos e inorgánicos pequeños. Las bibliotecas incluyen bibliotecas biológicas, bibliotecas de compuestos naturales, bibliotecas de peptoides (bibliotecas de moléculas que tienen las funciones de péptidos, pero con nuevas estructuras no peptídicas que son resistentes a la degradación enzimática permaneciendo bioactivas) (Zuckermann (1994), J. Med. Chem 37; 2678-85), bibliotecas de fase sólida o de fase de solución paralelas y dirigibles espacialmente, procedimientos de biblioteca sintética que requieren desconvolución, el procedimiento de biblioteca de "una perla-un compuesto" y procedimientos de biblioteca sintética usando selección mediante

cromatografía de afinidad.

En la técnica se pueden encontrar ejemplos de los procedimientos para la síntesis de bibliotecas moleculares (DeWitt y col. (1993), *PNAS*, 90: 6909; Erd y col., (1994) *PNAS* 91: 11422; Zuckermann y col. (1994), *J. Med. Chem.* 37: 2678; Cho y col. (1995), *Science*, 261: 1303 y Gallop y col. (1994), *J. Med. Chem.* 37: 1233.

Las bibliotecas de compuestos se pueden presentar en solución (Houghten (1992) *Biotechniques*, 13: 412-421) o en perlas (Lam, (1991) *Nature* 354: 82-841), en microprocesadores (Fodor (1993), *Nature* 364: 555-556); bacterias o esporas (Ladner, patente de EE.UU. nº 5.223.409), plásmidos (Cull y col. (1992), *PNAS* 89: 1865-1869) o fagos (Scott y col. (1990), *Science* 249: 386-390; Devlin (1990), *Science* 249: 404-406; Cwirla y col. (1990) *PNAS* 87: 6378-6382; y Felici (1991), *J. Mol. Biol.* 222: 301-310).

Procedimientos de detección selectiva

Como se ha indicado anteriormente, la invención también incluye procedimientos de detección selectiva para identificar agentes que puedan usarse en los procedimientos de tratamiento descritos en la presente memoria descriptiva. Estos procedimientos pueden incluir la determinación de si un agente modula (directa o indirectamente) el CCR2, la unión del ligando o la función, seguido por la confirmación de si es eficaz a la hora de reducir o mantener el peso corporal y/o la grasa corporal. La confirmación del tratamiento eficaz de trastornos o de un síntoma del síndrome metabólico. También se puede proporcionar la confirmación del tratamiento eficaz de la diabetes, dependiente de insulina o no dependiente de insulina, y/o la intolerancia a la glucosa. En el caso de la diabetes, la eficacia del agente

terapéutico se puede determinar mediante una prueba de tolerancia a la glucosa. Como alternativa, los procedimientos de selección pueden simplemente implicar agentes de análisis de los que se sabe que son agentes terapéuticos CCR2 por su eficacia en tales procedimientos terapéuticos.

- 5 El ensayo de la eficacia de un agente a la hora de alterar la actividad CCR2 se puede llevar a cabo usando procedimientos bien conocidos en la técnica (Charo y col., (1994) *PNAS* 91, 2752-2756).

- La eficacia terapéutica de tales compuestos activos se puede determinar mediante procedimientos terapéuticos estándar en cultivos celulares o en
10 modelos animales, p. ej., para determinar la DE50 (la concentración de compuesto que produce un 50% del efecto máximo). Una vez que se ha determinado que el agente es un antagonista del CCR2 o si se está analizando un antagonista del CCR2 conocido, el agente se puede analizar después para confirmar que es eficaz en los procedimientos terapéuticos descritos en la
15 presente memoria descriptiva. Tales análisis se pueden llevar a cabo en sistemas de un modelo animal adecuado para las afecciones descritas en la presente memoria descriptiva. Por ejemplo, ratones genéticamente obesos (p. ej., C57BL (ob/ob)), ratones con obesidad inducida con la dieta (es decir ratones OLD) o ratas se pueden tratar con un agente terapéutico y los efectos
20 del agente sobre diversos parámetros asociados con las condiciones descritas en la presente memoria descriptiva se pueden comparar con las de los animales que se han mantenido en condiciones similares, con la excepción de que no han sido tratados con el agente terapéutico. Los parámetros que se pueden analizar con este fin incluyen, por ejemplo, peso corporal, grasa corporal, insulina, glucosa, triglicéridos, ácidos grasos libres, adiponectina,
25

hemoglobina A1c, colesterol, leptina y/o fructosamina. Ejemplos de algunos de estos se proporcionan más adelante en los Ejemplos. Agentes terapéuticos que se ha encontrado que poseen un impacto positivo sobre estos parámetros pueden seleccionarse después para su análisis en otros estudios preclínicos o clínicos, como los expertos en la técnica pueden determinar.

Caracterización de los antagonistas de CCR2

Agentes antagonistas del CCR2 que se ha encontrado que poseen un impacto positivo sobre parámetros relevantes para los procedimientos terapéuticos comentados en la presente memoria descriptiva pueden analizarse en estudios preclínicos o clínicos, como los expertos en esta técnica pueden determinar.

Los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular y modelos animales se pueden usar para formular un intervalo de dosificaciones para uso en seres humanos. La dosificación puede variar en función de la forma farmacéutica empleada y la vía de administración. Para cualquier compuesto o agente usado en el procedimiento de la invención, la dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente a partir de ensayos de cultivos celulares. Una dosis puede formularse en modelos animales para alcanzar un intervalo de concentraciones en plasma circulantes que incluye la CI50. Tal información se puede usar para determinar con más exactitud las dosis útiles en seres humanos, Los niveles en plasma se pueden medir, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

Procedimientos terapéuticos

Un agente terapéutico identificado como un antagonista del CCR2 se administra en una dosis suficiente para reducir o mantener el peso corporal y/o

la grasa corporal, p. ej. en el caso de un paciente obeso mediante la reducción de la masa de los depósitos adiposos o en un individuo que busque mantener el peso corporal y/o la grasa corporal. Tales cantidades terapéuticamente eficaces se determinarán usando técnicas de optimización rutinarias que dependen de, por ejemplo, la afección del paciente (humano o animal), la vía de administración, la formulación, el juicio del facultativo y otros factores evidentes para los expertos en la técnica a la luz de esta descripción.

Los agentes terapéuticos CCR2 adecuados para usar de acuerdo con la presente invención se pueden administrar solos pero, en el tratamiento de seres humanos, se administrarán, en general, en mezcla con un excipiente, diluyente o transportador farmacéutico adecuado, seleccionado en relación con la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica estándar.

Por ejemplo, los antagonistas CCR2 adecuados para usar de acuerdo con la presente invención o sales o solvatos de los mismos se pueden administrar por vía oral, bucal o sublingual, en forma de comprimidos, cápsulas (incluidas cápsulas de gel blando), multipartículas, geles, películas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, doble, de liberación controlada o pulsátil. Tales compuestos también pueden administrarse a través de formas farmacéuticas de rápida dispersión o de rápida disolución o en forma de una dispersión de alta energía o en forma de partículas recubiertas. Tales formulaciones farmacéuticas adecuadas pueden encontrarse en forma recubierta o sin recubrir, como se desee.

Tales composiciones farmacéuticas sólidas, por ejemplo comprimidos,

pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico, glicina y almidón (preferentemente almidón de maíz, patata o de tapioca), disgregantes tales como almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos y aglutinantes de la granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), sacarosa, gelatina y goma arábica. Además, se pueden incluir agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

10 Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en las cápsulas de gelatina o las cápsulas de HPMC. A este respecto, los excipientes incluyen lactosa, almidón, celulosa, azúcar de la leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para las suspensiones acuosas y/o los elixires, los compuestos antagonistas CCR2 pueden combinarse con
15 diversos agentes endulzantes o aromatizantes, materia o pigmentos colorantes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

Las formas farmacéuticas de liberación modificada y de liberación pulsátil pueden contener excipientes tales como los detallados para las formas
20 farmacéuticas de liberación inmediata junto con excipientes adicionales que actúan como modificadores de la velocidad de liberación, estando recubiertas y/o incluidas en el cuerpo del dispositivo. Los modificadores de la velocidad de liberación incluyen, pero no se limitan exclusivamente a ellos, HPMC, HPMCAS, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, acetato de
25 celulosa, óxido de polietileno, goma xantán, Carbomer, copolímero de

metacrilato amónico, aceite de ricino hidrogenado, cera de camauba, cera de parafina, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico y mezclas de los mismos. Las formas farmacéuticas de liberación modificada y de liberación pulsátil pueden contener
5 uno o una combinación de excipientes modificadores de la velocidad de liberación. Los excipientes modificadores de la velocidad de liberación pueden estar presentes dentro de la forma farmacéutica, es decir dentro de la matriz, y/o sobre la forma farmacéutica, es decir sobre la superficie o el recubrimiento.

Las formulaciones farmacéuticas de rápida dispersión o disolución
10 (FFDR) pueden contener los siguientes ingredientes: aspartamo, acesulfamo potásico, ácido cítrico, croscarmelosa sódica, crospovidona, ácido diascórbico, acrilato de etilo, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, metacrilato de metilo, aromatizante de menta, polietilenglicol, sílice de pirólisis, dióxido de silicio, almidón glicolato sódico,
15 estearil fumarato de sodio, sorbitol, xilitol. Los términos de dispersión o de disolución como se usan en la presente memoria descriptiva para describir las FFDR dependen de la solubilidad de la sustancia farmacológica usada, es decir en los casos en los que la sustancia farmacológica es insoluble se puede preparar una forma farmacéutica de dispersión rápida, y, en los casos en los
20 que la sustancia farmacológica es soluble se puede preparar una forma farmacéutica de disolución rápida.

Los antagonistas de CCR2 adecuados para usar de acuerdo con la presente invención también se pueden administrar por vía parenteral, por ejemplo por vía intracaverosa, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal,
25 intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular

o subcutánea, o pueden administrarse mediante infusión o técnicas sin aguja. Para tal administración parenteral mejor se usan en forma de una solución acuosa estéril, que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer que la solución sea isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deben tamponarse de forma adecuada (preferentemente hasta un pH de aproximadamente 3 a 9), si es necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se realizará con facilidad mediante técnicas farmacéuticas estándar bien conocidos para los expertos en la técnica.

10 Para la administración oral y parenteral a los pacientes (humanos o animales), el nivel de dosificación diaria de los antagonistas de CCR2 para usar en la presente invención normalmente será de 1 a 500 mg (en dosis únicas o divididas). Un intervalo de dosificación es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg. La dosificación puede ser mediante una única dosis, 15 dosis diaria dividida o múltiples dosis diarias. Como alternativa, la dosificación continua, tal como, por ejemplo, a través de una forma farmacéutica de liberación controlada (p. ej., lenta) se puede administrar diariamente o durante más de un día cada vez.

Por tanto, por ejemplo, los comprimidos o cápsulas de los antagonistas de CCR2 adecuados para usar de acuerdo con la presente invención pueden 20 contener de 1 mg a 250 mg de compuesto activo para la administración única o de dos o más cada vez, según sea adecuado. Los comprimidos o cápsulas preferidos contendrán de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg de compuesto activo para la administración única o de dos o más cada vez, 25 según sea adecuado. El médico determinará, en cualquier caso, la dosificación

real, que será la más adecuada para cualquier paciente individual, y variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente concreto. Por supuesto, puede haber casos individuales donde se consideren dosificaciones mayores o menores, y tales dosificaciones se encuentran dentro del alcance de esta
5 invención.

Los antagonistas de CCR2 adecuados para usar de acuerdo con la presente invención también se pueden administrar por vía intranasal o mediante inhalación y se liberan de forma conveniente en forma de un inhalador de polvo seco o un pulverizador de aerosol a partir de un envase
10 presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador con el uso de un propelente adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal 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
15 de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. El envase presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo usando una mezcla de etanol y el propelente como disolvente, que puede además contener un lubricante, por ejemplo trioleato de sorbitano. Se
20 pueden formular cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para usar en un inhalador o insuflador para que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Preferentemente se disponen formulaciones en aerosol o en polvo seco
25 de forma que cada dosis medida o "puff" contiene de 1 a 50 mg de un

antagonista de CCR2 para liberar en el animal que se va a tratar. La dosis diaria global con un aerosol estará en el intervalo de 1 a 50 mg, que pueden administrarse en una dosis única o, más normalmente, en dosis divididas durante el día.

5 Los antagonistas de CCR2 adecuados para usar de acuerdo con la presente invención también pueden formularse para liberar a través de un atomizador. Las formulaciones para dispositivos atomizadores pueden contener los siguientes ingredientes como solubilizantes, emulsionantes o agentes de suspensión: agua, etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles de bajo peso
10 molecular, cloruro sódico, fluorocarburos, éteres de polietilenglicol, trioleato de sorbitano, ácido oleico.

Como alternativa, los antagonistas de CCR2 adecuados para usar de acuerdo con la presente invención se pueden administrar en forma de un supositorio o pesario, o pueden aplicarse tópicamente en forma de un gel,
15 hidrogel, loción, solución, crema, ungüento o polvo suelto. Los antagonistas de CCR2 adecuados para usar de acuerdo con la presente invención también se pueden administrar por vía dérmica o transdérmica, por ejemplo, mediante el uso de un parche cutáneo. También se pueden administrar por las vías pulmonar o rectal.

20 Los antagonistas de CCR2 también se pueden administrar por vía ocular. Para uso oftálmico, los compuestos se pueden formular en forma de suspensiones micronizadas en solución salina isotónica, con pH ajustado, estéril o, preferentemente, en forma de soluciones en solución salina isotónica, con pH ajustado, estéril, opcionalmente en combinación con un conservante tal
25 como cloruro de benzalconio. Como alternativa, se pueden formular en un

ungüento tal como vaselina.

Para la aplicación tópica en la piel, los antagonistas de CCR2 adecuados para usar de acuerdo con la presente invención se pueden formular en forma de un ungüento adecuado que contenga el ingrediente o agente activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, se pueden formular en forma de loción o crema adecuadas, suspendidos o disueltos en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitano, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Los antagonistas de CCR2 adecuados para usar de acuerdo con la presente invención también se pueden usar en combinación con una ciclodextrina. Se sabe que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión y de no inclusión con moléculas farmacológicas. La formación de un complejo de fármaco-ciclodextrina puede modificar la propiedad de solubilidad, la tasa de disolución, la biodisponibilidad y/o de estabilidad de una molécula farmacológica. En general los complejos fármaco-ciclodextrina son útiles para la mayoría de las formas farmacéuticas y las vías de administración. Como alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco, la ciclodextrina se puede usar como aditivo auxiliar, por ejemplo como transportador, diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas alfa, beta y gamma son algunos de los ejemplos más usados y adecuados y se describen en las publicaciones PCT n° WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

En general, en seres humanos, la administración oral es la vía preferida, siendo a menudo la más conveniente. En circunstancias en las que el receptor sufre un trastorno de la deglución o una alteración de la absorción del fármaco tras la administración oral, el fármaco puede administrarse por vía parenteral, sublingual o bucal. En el caso en que el agente sea inactivo por vía oral se podría utilizar la administración parenteral.

Para uso veterinario, un inhibidor del CCR2 se administra como formulación adecuadamente aceptable de acuerdo con la práctica veterinaria normal y el cirujano veterinario determinará el régimen de dosificación y la vía de administración, que serán la más adecuadas para un animal concreto. Tales animales incluyen animales de compañía con sobrepeso, obesos o en riesgo de tener sobrepeso o ser obesos. Otros animales que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención son animales para alimentación con el fin de obtener carne más magra que la que se obtendría sin el tratamiento de acuerdo con la presente invención.

Los antagonistas del CCR2 usados de acuerdo con la presente invención también se pueden usar junto con otros agentes farmacéuticos para el tratamiento de las enfermedades, afecciones y/o trastornos descritos en la presente memoria descriptiva. Estos segundos agentes se seleccionarían de modo que tuvieran un efecto beneficioso combinado sobre el tratamiento del paciente. Por tanto, también se proporcionan procedimientos de tratamiento que incluyen administrar antagonistas del CCR2 en combinación con otros agentes farmacéuticos. Agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes antiobesidad seleccionados que pueden incluir inhibidores de la secreción de

apolipoproteína B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (apo-B/MTP), inhibidores de la 11 β -hidroxi esteroide deshidrogenasa 1 (11 β -HSD de tipo 1), el péptido YY3-36 o análogos de los mismos, agonistas de MCR-4, agonistas de la colecistoquinina A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de
5 monoamina (tales como sibutramina), antagonistas del receptor 1 cannabinoide (tales como rimonabant), agentes simpaticomiméticos, agonistas del receptor β_3 adrenérgico, agonistas dopaminérgicos (tales como bromocriptina), análogos de la hormona estimulante de melanocitos, agonistas de 5HT2c, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina (la proteína OB), análogos
10 de la leptina, agonistas del receptor de la leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de la lipasa (tales como tetrahidrolipstatina, es decir orlistat), agentes anoréxicos (tal como un agonista de bombesina), agentes del receptor del neuropéptido Y (p. ej., agonistas de NPY Y2), compuestos seleccionados descritos en la patente de EE.UU. nº 6.566.367; la patente de EE.UU. nº
15 6.649.624; la patente de EE.UU. nº 6.638.942; la patente de EE.UU. nº 6.605.720; la patente de EE.UU. nº 6.495.559; la patente de EE.UU. nº 6.462.053; la patente de EE.UU. nº 6.388.077; la patente de EE.UU. nº 6.335.345 y la patente de EE.UU. nº 6.326.375; la publicación de EE.UU. nº 20020151456 y la publicación de EE.UU. nº 2003036652; y las publicaciones
20 PCT nº WO 03/010175; WO 03/082190 y WO 02/048152, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o un análogo de la misma, agentes receptores de glucocorticoides seleccionados, antagonistas del receptor de orexina, agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón, factores neurotróficos ciliares (tales como Axokine™ disponible en Regeneron
25 Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY), inhibidores de proteínas humanas

relacionadas con agouti (AGRP), antagonistas de receptores de ghrelina, antagonistas del receptor de la histamina 3 o agonistas inversos, agonistas del receptor de la neuromedina U y similares. Otros agentes antiobesidad, incluidos los agentes preferidos expuestos a continuación en la presente memoria descriptiva, son bien conocidos o serán fácilmente evidentes a la luz de la presente descripción, para un experto habitual en la técnica.

Especialmente preferidos son los agentes antiobesidad seleccionados del grupo compuesto por orlistat, sibutramina, bromocriptina, leptina, rimonabant, péptido YY3-36 o un análogo del mismo; y 2-oxo-N-(5-fenilpirazinil)espiro-[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidina]-1'-carboxamida. Preferentemente, los compuestos de la presente invención y los tratamientos de combinación se administran junto con ejercicio y una dieta sensata.

Agentes antiobesidad representativos para usar en las combinaciones, composiciones farmacéuticas y procedimientos de la invención se pueden preparar usando procedimientos conocidos para el experto habitual en la técnica, por ejemplo, la sibutramina se puede preparar como se ha descrito en la patente de EE.UU. nº 4.929.629; la bromocriptina se puede preparar como se ha descrito en la publicación de EE.UU. nº patente de EE.UU. nº 3.752.814 y la patente de EE.UU. nº 3.752.888; el orlistat se puede preparar como se ha descrito en la patente de EE.UU. nº 5.274.143; la patente de EE.UU. nº 5.420.305; la patente de EE.UU. nº 5.540.917; y la patente de EE.UU. nº 5.643.874; el rimonabant se puede preparar como se ha descrito en la patente de EE.UU. nº 5.624.941; el PYY₃₋₃₆ (incluidos los análogos del mismo) se puede preparar como se ha descrito en la publicación de EE.UU. nº 20020141985 y la publicación PCT nº WO 03/027637; y el antagonista del

receptor de NPY Y5 2-oxo-N-(5-fenilpirazinil)espiro-[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidina]-1'-carboxamida se puede preparar como se ha descrito en la publicación de EE.UU. nº 20020151456.

Kits

5 La invención también proporciona kits o envases farmacéuticos que incluyen antagonistas del CCR2 para usar en la prevención y el tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas en la presente memoria descriptiva. Además de uno o más antagonistas del CCR2 en la forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas o polvos liofilizados, los kits o envases pueden incluir

10 instrucciones para usar los antagonistas en la prevención o el tratamiento de tales enfermedades y afecciones. Los antagonistas se pueden proporcionar en los kits o envases en un frasco u otra forma adecuada (p. ej., un envase blíster). Opcionalmente, los kits o envases farmacéuticos también pueden incluir otros agentes farmacéuticamente activos (véase, por ejemplo los

15 agentes indicados anteriormente, tales como agentes antiobesidad), y/o materiales usados en la administración del(los) fármaco(s), tales como diluyentes, agujas, jeringas, aplicadores y similares.

La invención se basa, en parte, en los siguientes resultados experimentales. Aunque la invención se describe en la presente memoria

20 descriptiva en relación con formas de realización específicas, deberá entenderse que otros cambios y modificaciones que se pueden practicar también son parte de esta invención y también se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Esta solicitud está destinada a cubrir cualquier equivalente, variación, uso o adaptación de la invención que siga, en

25 general, los principios de la invención, incluidas las desviaciones de la presente

descripción que entran dentro de la práctica conocida o habitual de la técnica, que se pueda determinar sin experimentación indebida.

Ejemplos

Los ratones CCR2 (KO) (-/-) fueron proporcionados por el Dr. Israel Charo del J. David Gladstone Institutes. Para generar tales ratones con alteración dirigida del CCR2 se puede usar la recombinación homóloga en células madre embrionarias (véase también Kuziel, W. A. y col. (1997) *PNAS* 94, 12053-12058 y Boring, L. y col. (2001) *J. Clin. Invest.* 100, 2252-2561). Se dejó que los ratones CCR2 (KO) (-/-) macho de la misma edad (n= 20) y los ratones control de la misma camada salvajes (+/+) (C57) (n= 20) se aclimataran durante dos semanas antes del inicio del estudio y se les proporcionó acceso libre a agua y a alimento para roedores Purina 5001 (Purina, Brentwood, MO).

Los ratones fueron alojados individualmente y se dividieron en dos grupos: un primero grupo alimentado con una dieta compuesta por 10 kcal% de grasa (dieta pobre en grasas (DPG)) y un segundo grupo alimentado con una dieta compuesta por 45 kcal% de grasa (dieta rica en grasas (DRG)) (D12331 Rodent Diet, Research Diets, Inc. New Brunswick, NJ) durante las 15 semanas de duración del estudio. A los ratones se les proporcionó acceso libre a agua. La ingesta de alimentos se midió en animales mantenidos en un ciclo de 24 horas, 5 días/semana (Lunes-Viernes). El peso corporal se determinó el día 0 y una vez una semana después.

Otro estudio comparó ratones KO en CCR2 y ratones C57, en el que ambos grupos fueron alimentados con una dieta normal (Purina 5001 rodent chow, Purina, Brentwood MO) para determinar las diferencias en los niveles de insulina en plasma en ayunas.

Se determinaron el gasto de energía y el consumo de oxígeno usando un sistema Oxymax (Columbus Instruments, Columbus, OH). Los ratones fueron alojados en condiciones de laboratorio estándar y se mantuvieron alimentados con la dieta experimental. Los ratones se aclimataron a cámaras selladas
5 (20,32 cm x 10,16 cm x 13,97 cm (8"x 4"x 5,5")) del calorímetro (un ratón por cámara). Las cámaras se colocaron en controladores de actividad. El calorímetro se calibró antes de cada uso, el flujo de aire se ajustó a 1,6 litros/min, y los tiempos de configuración del sistema y de la toma de muestras se establecieron en 60 s y 15 s, respectivamente. El consumo de oxígeno, la
10 producción del dióxido de carbono y la actividad deambulatoria se midió cada 10 min durante un periodo de 4 horas.

Se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) después del final de la semana 16 del estudio en los ratones de los cuatro grupos experimentales, tomando una primera muestra alrededor de las 8:30 de la
15 mañana (tiempo cero) después de una noche en ayunas. Las muestras de sangre retroorbital se recogieron a tiempo cero, como se ha indicado, y después se administraron 2 g/kg de peso corporal de carga de glucosa oral. Se tomaron muestras de sangre adicionales a 30, 60, 120 y 180 minutos después de la prueba de exposición a la glucosa. A 100 µl de 0,025 por ciento de
20 solución salina heparinizada en microtubos (Denville Scientific, Inc., Metuchen, NJ) se añadieron 25 µl de sangre. Los tubos se centrifugaron a la máxima potencia elevado en una Microfuge® 12 (Beckman Coulter, Fullerton, CA) durante 2 minutos.

La mañana del último día del estudio se determinaron los pesos
25 corporales y después se tomaron muestras de sangre a través del seno

retroorbital para la determinación de la glucosa en plasma. A continuación los ratones fueron sacrificados y se recogió alrededor de un mililitro de sangre en tubos de separación de plasma Microtainer® con heparina de litio (Becton-Dickinson, Inc., Franklin Lakes, NJ). Los tubos se centrifugaron en una Beckman Microfuge 12 a la velocidad máxima durante cinco minutos. El plasma se recogió en tubos Eppendorf de 1,5 ml y se congelaron en nitrógeno líquido. Se retiraron también almohadillas de grasa del epidídimo, se pesaron, y se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido. Todas las muestras se almacenaron a -80 °C.

10 Los niveles de glucosa en plasma se midieron en un instrumento disponible comercialmente utilizando los reactivos del fabricante (Roche/Hitachi 912 Clinical Chemistry Analyzer, Roche Diagnostics Corp., Indianápolis, IN).

Los niveles de insulina en plasma se evaluaron usando el kit de insulina Mercodia ELISA suministrado por ALPCO Diagnostics (Windham, NH) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Ejemplo 1: Efecto de la inhibición del CCR2 sobre el peso corporal, la grasa corporal y la tasa metabólica en ratones macho alimentados con una dieta rica en grasas (DRG)

La alteración del gen del CCR2 en los ratones KO en CCR2 (KO) tuvo como resultado un fenotipo robusto de resistencia al desarrollo de obesidad mientras consumían una dieta rica en grasa (DRG). Los ratones de tipo salvaje (C57) alimentados con la dieta DRG mostraron un incremento en el peso corporal en comparación con los ratones C57 alimentados con una dieta pobre en grasas (DPG), mientras que los ratones KO en CCR2 alimentados con una DRG mantuvieron un peso corporal comparable a los ratones KO en CCR2

alimentados con una DPG. El fenotipo resistente a obesidad de los ratones KO en CCR2 alimentados con DRG es claramente evidente, como se muestra en la FIG. 1. En contraste con los ratones C57 alimentados con DRG, que incrementaron su peso corporal aproximadamente 30-35% por encima del peso basal en justo 7 semanas, el peso corporal de los ratones KO en CCR2 alimentados con una dieta DRG se incrementó sólo un 5-10% por encima de su peso basal, un incremento comparable al observado en los ratones KO en CCR2 alimentados con una DPG y los ratones C57 alimentados con una dieta DPG.

La medición del tejido adiposo epididimario expresado en forma de un porcentaje de peso corporal mostrado en la FIG. 2 demuestra que la ganancia de peso experimentada por los ratones C57 alimentados con una DRG se debió al incremento de la adiposidad. Aunque en los ratones KO en CCR2 alimentados con una DRG se incrementó la grasa corporal en el curso del estudio, permaneció significativamente menor que en los ratones C57 mantenidos con la misma dieta (3,2% frente al 5,0% del peso corporal total, respectivamente).

Exploración histológica de tejido adiposo, páncreas y secciones hepáticas

Ratones C57 y KO en CCR2 (n= 5/grupo) fueron alimentados bien con una DPG o una dieta DRG durante 12 semanas. Al final del periodo, se realizó la necropsia de los animales y se obtuvieron muestras de tejido adiposo, páncreas e hígado de los ratones para su exploración histológica. Se pesó el tejido adiposo blanco y se calculó su porcentaje relativo con respecto al peso corporal.

Las secciones de tejido adiposo se tiñeron para Mac 2, un marcador de macrófagos, y la cantidad de tinción, así como el tamaño de los adipocitos, se midieron mediante análisis morfométrico. La cantidad final de tinción con Mac 2 se corrigió para el tamaño de los adipocitos.

5 **Secciones de tejido adiposo:**

Peso del órgano: Se produjo un incremento del peso del tejido adiposo epididimario tanto en los ratones C57 como en los ratones KO alimentados con una dieta rica en grasa (DRG) como se indica en la Tabla 1. Este incremento fue más pronunciado en los ratones C57 (2,6 x frente a 2,1x). En los grupos
10 alimentados con una dieta pobre en grasas (DPG), el peso del tejido adiposo en los ratones KO fue ligeramente menor que en los ratones C57.

Tabla 1

Datos del tejido adiposo epididimario (expresado en forma de % del peso corporal total, n= 5/grupo)								
Semana	C57 DPG	ETM	C57DRG	ETM	KO DPG	ETM	C57DRG	ETM
7	2,4538	0,1825854	4,0554	0,6291637	1,253	0,1820983	2,1594	0,118267
15	2,504812	0,2494071	4,954	0,5481387	1,748	0,2324091	3,212	0,379017

Exploración microscópica: Los adipocitos eran mayores tanto en ratones C57
15 como en ratones KO alimentados con la dieta DRG. Compárense las FIGS. 3B y 3D (ratones alimentados con dieta DRG) con las FIGS. 3A y 3C (ratones alimentados con dieta DPG). El tamaño de los adipocitos obtenidos de los ratones C57 pareció mayor que el de los ratones KO. Compárense las FIGS. 3A y 3B (ratones c57) con las FIGS. 3C y 3d (ratones KO). Esta observación se
20 confirmó mediante análisis morfométrico y fue consistente con los pesos de los órganos.

En los ratones C57 alimentados con DRG se observó un número mayor de macrófagos en tejido adiposo, que se correlacionó con el mayor tamaño de los adipocitos. En contraste con ello, los ratones KO alimentados con DRG mostraron menor número de macrófagos en tejido adiposo epididimario. Esta observación se confirmó mediante análisis morfométrico.

Los datos histoquímicos anteriores muestran que existe un mayor tamaño de los adipocitos tanto en ratones C57 alimentados con DRG como en ratones KO alimentados con DRG. El incremento es más intenso en los ratones C57. Este incremento se asocia con infiltrados de macrófagos en la grasa.

Las diferencias en el peso corporal entre los ratones C57 alimentados con DRG y los ratones KO alimentados con DRG no pudieron explicarse mediante un menor consumo de alimentos en los ratones KO. Los ratones KO en CCR2 consumieron la DRG en igual medida en comparación con sus homólogos C57 (FIG. 4).

No se observaron claros cambios en la tasa metabólica en los ratones KO en CCR2 alimentados con DRG. El consumo de oxígeno (VO_2), medido como VO_2 total (FIG. 5) o Índice de intercambio respiratorio (RER) (FIG. 6) no fue significativamente diferente en los ratones KO alimentados con DRG. Los valores de VO_2 en reposo para los ratones C57 alimentados tanto con DRG como con DPG fueron equivalentes a los ratones KO en CCR2 alimentados con DRG y DPG.

Estos resultados demuestran que la disminución de la actividad CCR2 es un medio eficaz de reducir el peso corporal y/o reducir la grasa corporal, y de tratar trastornos asociados con el aumento de adiposidad.

Ejemplo 2: Efecto del CCR2 sobre los parámetros metabólicos en

ratones alimentados con una dieta rica en grasas

Los ratones KO en CCR2 presentan menores niveles basales de insulina, lo que implica una mejor sensibilidad a la insulina (FIG. 7) como muestran las desviaciones de glucosa reducida y son resistentes a las elevaciones de glucosa durante una PTGO (FIG. 9). Además, en contraste con los ratones C57 alimentados con DRG, los ratones KO en CCR2 alimentados con DRG no desarrollaron hiperinsulinemia e intolerancia a la glucosa (FIG. 8A y 8B).

Estos resultados demuestran que los agentes terapéuticos CCR2 serían eficaces en el tratamiento de trastornos asociados con diabetes, intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina. Los agentes terapéuticos CCR2 serían eficaces en el tratamiento de trastornos asociados con el síndrome metabólico. Además, los agentes terapéuticos CCR2 serían eficaces para reducir o mantener el peso corporal y/o la grasa corporal, en el tratamiento de trastornos asociados con el incremento de la adiposidad.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para tratar un sujeto para reducir o mantener la grasa corporal y/o el peso corporal, que comprende administrar a un sujeto que necesite reducir o mantener la grasa corporal y/o el peso corporal una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico quimiocina CC 2 (CCR2).
- 10
2. Un procedimiento para tratar un sujeto para tratar la diabetes o la intolerancia a la glucosa, que comprende administrar a un sujeto que necesite tratamiento para la diabetes o la intolerancia a la glucosa una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico quimiocina
- 15 CC 2 (CCR2).
3. Un procedimiento para tratar un sujeto para tratar trastornos del síndrome metabólico, que comprende administrar a un sujeto que necesite tratamiento para un trastorno de síndrome metabólico una
- 20 cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico quimiocina CC 2 (CCR2).
4. El procedimiento como se cita en las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que el agente terapéutico CCR2 es un antagonista de CCR2.

25

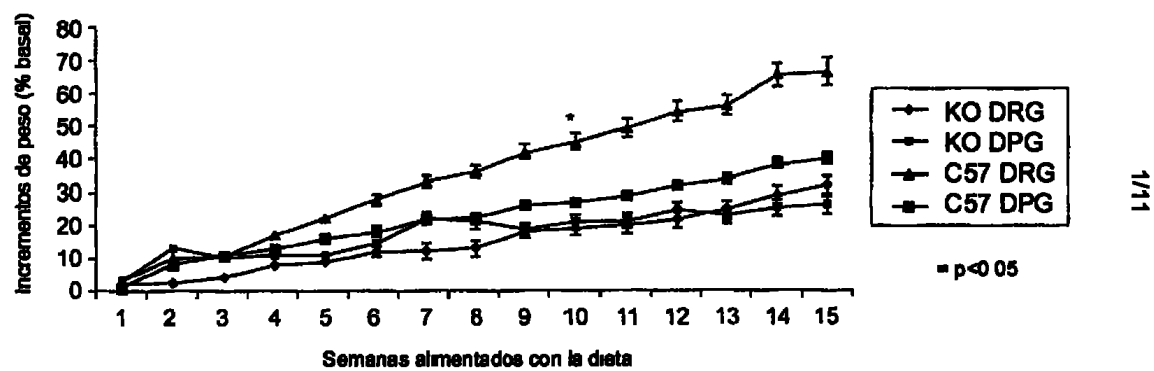
5. El procedimiento como se cita en las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que el agente terapéutico CCR2 es un inhibidor de un ligando de CCR2.
- 5 6. Un procedimiento para identificar un agente que se puede usar para reducir la grasa corporal y/o el peso corporal, que comprende (i) administrar un agente terapéutico CCR2 a un sujeto problema e (ii) determinar si el agente terapéutico CCR2 es eficaz en la reducción o el mantenimiento de la grasa corporal y/o el peso corporal en el sujeto problema.
10
7. Un procedimiento para identificar un agente que se puede usar para tratar la diabetes o la intolerancia a la glucosa, que comprende (i) administrar un agente terapéutico CCR2 a un sujeto problema e (ii) determinar si el agente terapéutico CCR2 es eficaz para tratar la diabetes o la intolerancia a la glucosa en el sujeto problema.
15
8. Un procedimiento para identificar un agente que se puede usar para tratar un trastorno del síndrome metabólico, que comprende (i) administrar un agente terapéutico CCR2 a un sujeto problema e (ii) determinar si el agente terapéutico CCR2 es eficaz para tratar un trastorno del síndrome metabólico en el sujeto problema.
20
9. El procedimiento como se cita en las reivindicaciones 6, 7 u 8, en el que el agente terapéutico CCR2 es un antagonista del CCR2.
25

10. El procedimiento como se cita en las reivindicaciones 6, 7 u 8, en el que el agente terapéutico CCR2 es un inhibidor de un ligando del CCR2.
- 5
11. El procedimiento como se cita en una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, que además comprende analizar el agente terapéutico CCR2 en un análisis in vitro para determinar la actividad terapéutica de CCR2 antes de administrar el antagonista del CCR2 al sujeto problema.
- 10
12. Un kit que comprende un agente terapéutico CCR2 e instrucciones para administrar el agente terapéutico a un paciente para reducir o mantener la grasa corporal y/o el peso corporal en el sujeto.
- 15
13. Un kit que comprende un agente terapéutico CCR2 e instrucciones para administrar el agente terapéutico a un paciente para tratar la diabetes y/o la intolerancia a la glucosa en dicho paciente.
- 20
14. Un kit que comprende un agente terapéutico CCR2 e instrucciones para administrar el antagonista a un paciente para tratar un trastorno del síndrome metabólico en dicho paciente.

RESUMEN

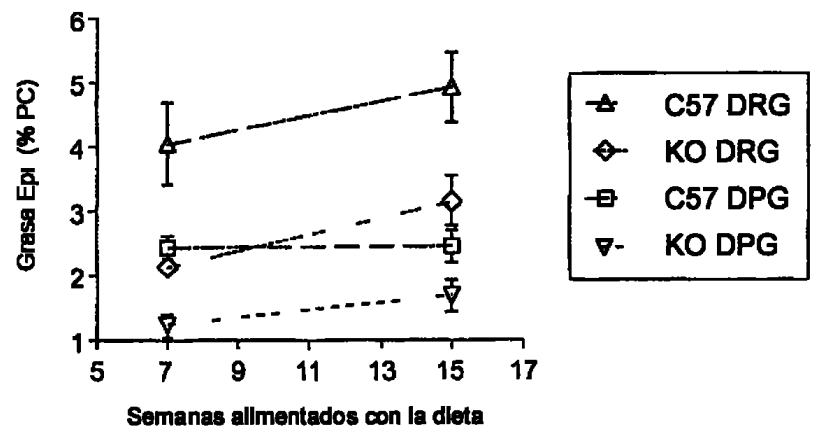
La presente invención proporciona procedimientos para disminuir o mantener el peso corporal y/o la grasa corporal en pacientes, p. ej. humanos y animales, por ejemplo en el tratamiento de pacientes con sobrepeso u obesos, o como medio para producir carne más magra en animales para alimentación, p. ej., ganado vacuno, pollos, cerdos, solo o en combinación con un segundo agente terapéutico; procedimientos para tratar la diabetes y/o la intolerancia a la glucosa; y procedimientos para tratar trastornos del síndrome metabólico en pacientes que lo necesiten, mediante la administración de un agente terapéutico CCR2, kits para los usos terapéuticos identificados anteriormente y procedimientos de identificar agentes terapéuticos CCR2 para tratar los usos terapéuticos descritos anteriormente.

FIG 1



93

FIG 2



2/11

~~94~~

FIG. 3A

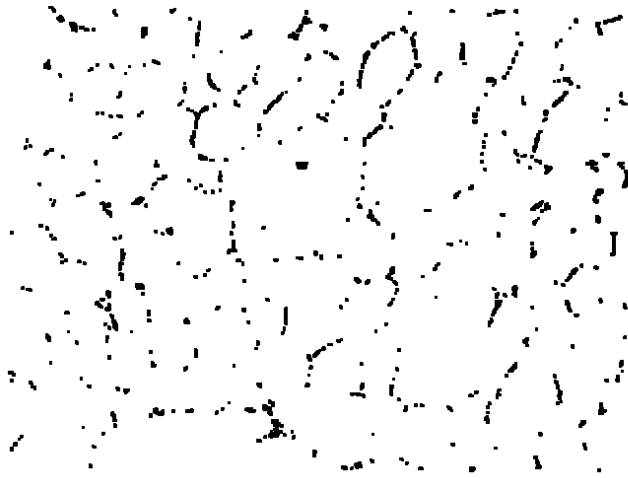
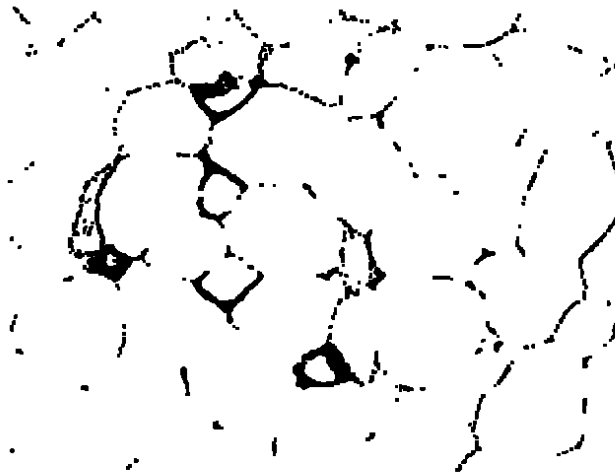


FIG. 3B



4/11

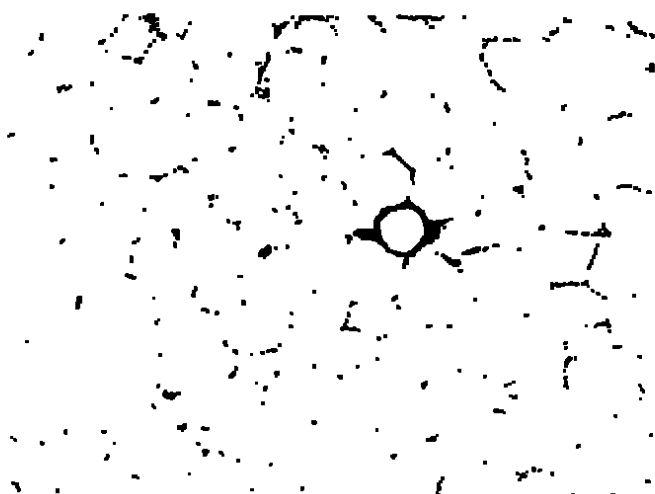
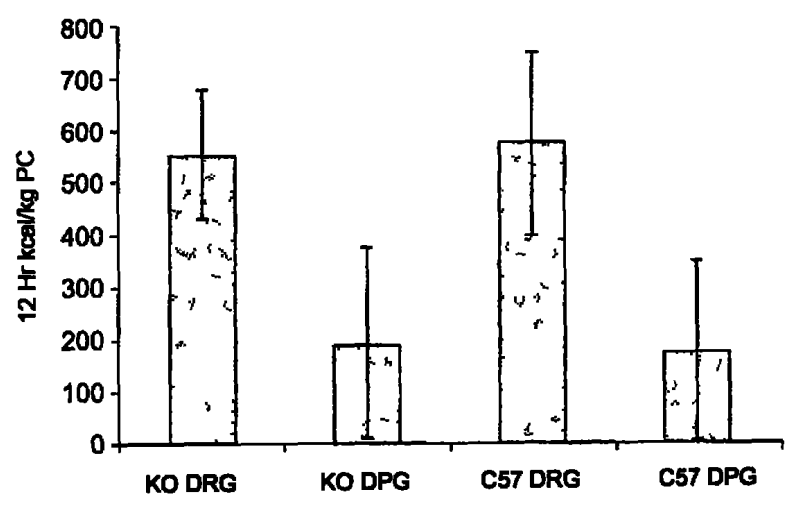
FIG. 3C**FIG. 3D**

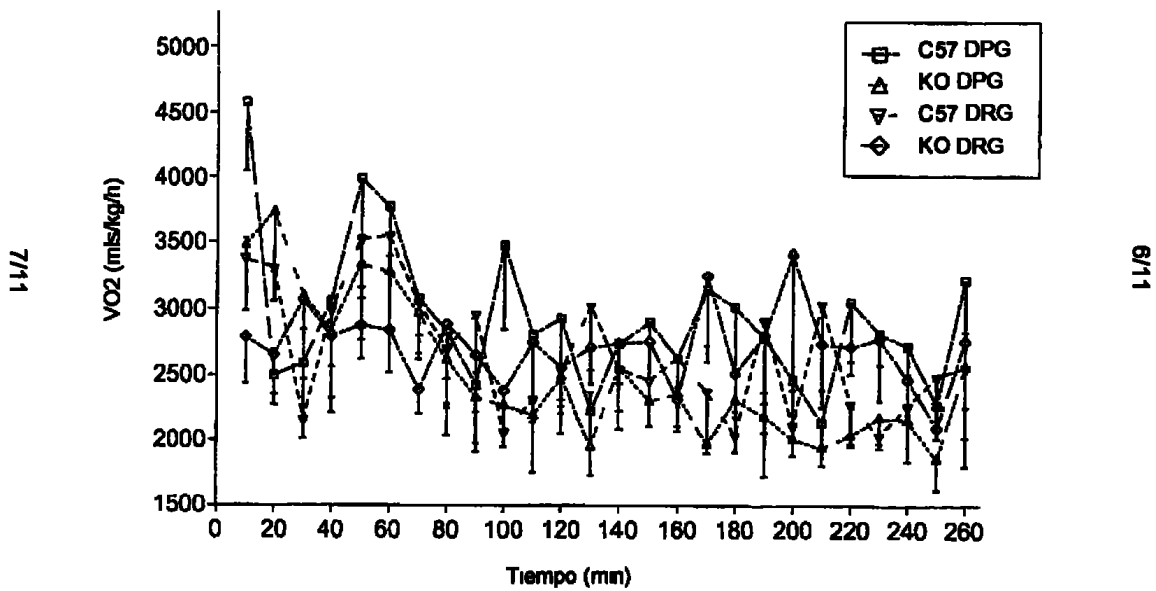
FIG 4



5/11

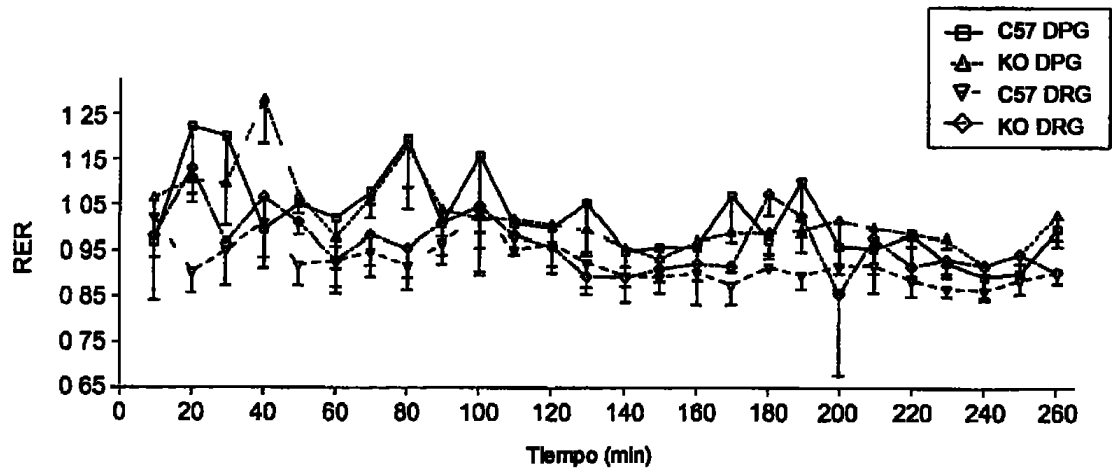
~~fb~~

FIG 5



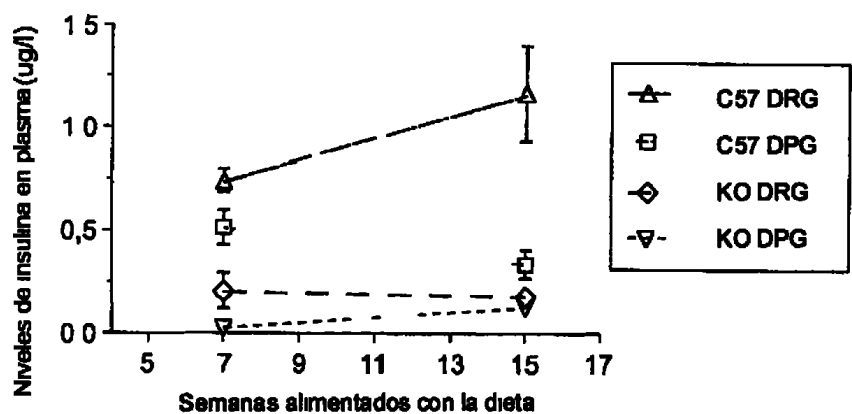
98

FIG 6



~~99~~

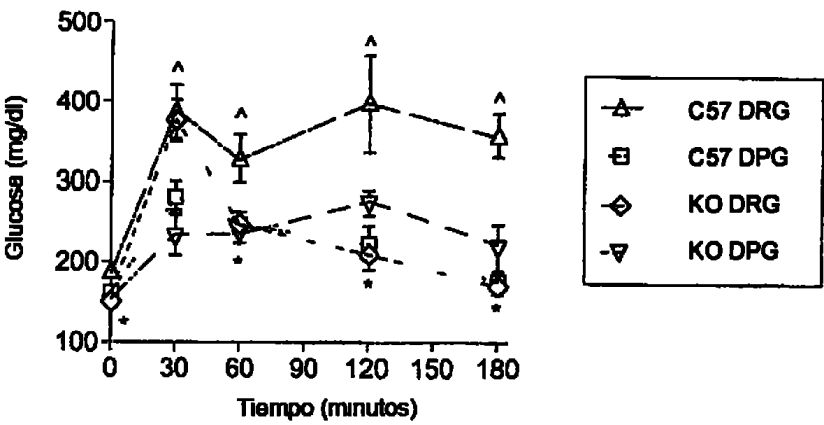
FIG 7



8/11

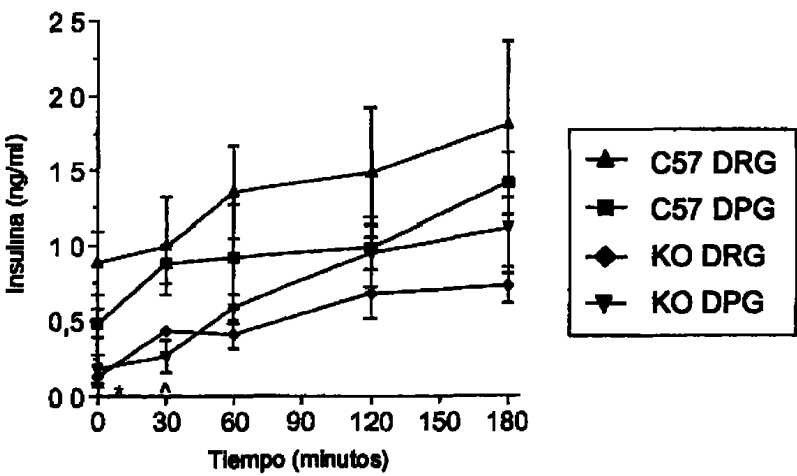
~~100~~

FIG 8A



p < 0.04 para KO alimentados con RG frente a de tipo SALVAJE alimentados con RG
^ p < 0.03 para de tipo SALVAJE alimentados con RG frente a de tipo SALVAJE alimentados con PG

FIG 8B

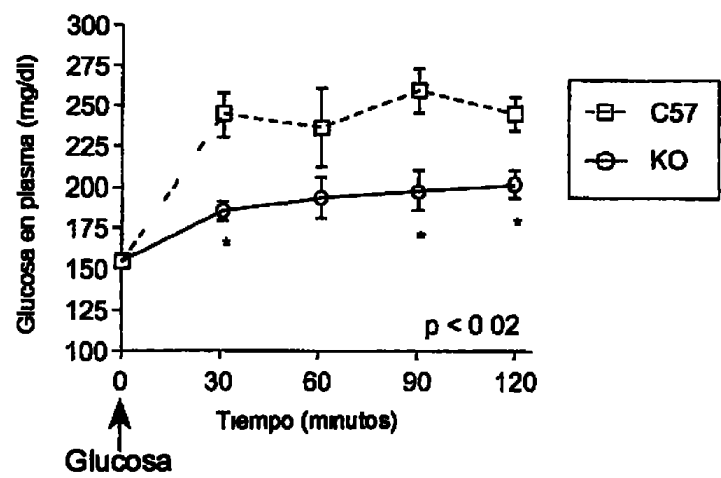


*p< 0.045 para de tipo SALVAJE alimentados con RG frente a KO alimentados con RG o KO alimentados con PG
^p< 0.010 para KO alimentados con PG frente a de tipo SALVAJE alimentados con PG

10/11

102

FIG 9



11/11

103

10A

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
FULLER, Grover F., Jr.
c/o LAWRENCE, Jackie
Pfizer Inc. MS8260-1615
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
Estados Unidos de América

Sello de Recibido 09 de agosto de 2006, Departamento de patentes
Pfizer INC.

Fecha de expedición: 04.08.2006
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32224A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/002162
Fecha de presentación internacional: 18.07.2005
Fecha de prioridad: 30.07.2004
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et al

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea
D-80298 Munich
Tel: +49-89 2399- 0 Tx. 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Funcionario Autorizado: Ladurner, Y
Tel: + 49 89 2399 - 7319

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32224A

Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/002162

Fecha de presentación internacional: 18.07.2005

Fecha de prioridad: 30.07.2004

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. A61K45/00 A61P3/10 A61P5/50

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et al

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 8 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
 - a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:
 - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.
 - b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- ☒ Recuadro I Base de este informe
- ☐ Recuadro II Prioridad
- ☒ Recuadro III Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
- ☒ Recuadro IV Falta de unidad de Invención
- ☒ Recuadro V Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
- ☒ Recuadro VI Ciertos documentos citados
- ☐ Recuadro VII Defectos en la Solicitud Internacional
- ☒ Recuadro VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 10.11.2005
 Fecha de elaboración de este reporte: 04.08.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea
 D- 80298 Munich
 Tel: +49-89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
 Fax: +49-89 2399 - 4465

Funcionario Autorizado: Pilling, S
 Tel: + 49 89 2399-

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe):*

Descripción, Páginas

1 - 17 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 14 tal como se presentaron inicialmente

Dibujos

1/11 - 11/11 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban

más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos 1, 4-6, 9-12 parcialmente.

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 1, 4-6, 9-12 parcialmente en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):
- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos 27. como se indica arriba
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

- La lista en papel ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro No. IV	Falta de unidad de Invención
-----------------	------------------------------

- ☐ En respuesta al requerimiento para limitar las reivindicaciones o pagar tasas adicionales, el solicitante:

 - ☐ ha limitado las reivindicaciones
 - ☐ ha pagado tasas adicionales
 - ☐ ha pagado tasas adicionales bajo protesta
 - ☐ no ha limitado las reivindicaciones ni pagado las tasas adicionales.
 - ☐ ni ha restringido las reivindicaciones ni pagado las tasas adicionales.
- ☐ Esta Administración considera que no se cumple la exigencia de unidad de la invención por los motivos indicados a continuación, y con forme a la Regla 68.1, decide no requerir al solicitante para limitar las reivindicaciones o pagar tasas adicionales.
- Esta Administración considera que el requerimiento de unidad de invención según las reglas 13.1, 13.2 y 13.3:

 - ☐ se cumple
 - ☒ no se cumple por las siguientes razones:

Ver hoja adjunta

- En consecuencia, el presente informe se ha establecido con relación a las partes siguientes de la solicitud internacional:

- ☐ todas las partes de la solicitud
- ☒ las partes relativas a la reivindicaciones Nos. 1, 4-6, 9-12

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1, 4-6, 9-12
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1, 4-6, 9-12
Aplicación Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones 12 (por reivindicaciones 1, 4-6, 9-12 (ver comentario Item III).
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VI. Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Ver hoja adjunta

Recuadro No. VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional.

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

ver hoja adjunta

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/002162

SECCIÓN III

No formulación de concepto con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

1. Las reivindicaciones 1, 4 a 6, 9 a 11 se relacionan con materia considerada por esta Autoridad cubierta por las provisiones establecidas en la Regla 67.1(iv) del PCT. De manera que no se formulará concepto alguno con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

2. La reivindicación 12 está relacionada con un kit que comprende un agente terapéutico de CCR2 junto con sus instrucciones. Tal como lo indica la presente solicitud, agentes terapéuticos de CCR2 se conocen per se (ver por ejemplo, la página 7 línea 33 hasta la página 8 línea 6). Por lo tanto, la única contribución potencial al estado de la técnica son *“instrucciones para la administración del agente terapéutico en un paciente para reducir o mantener grasa corporal y/o peso corporal en el sujeto.”* Sin embargo, el contenido de información de dichas instrucciones representa la mera presentación de información y no se considera una característica técnica patentable. Por lo tanto, no se requiere ahora ninguna evaluación preliminar internacional para la reivindicación 12 siempre y cuando esta reivindicación defina la presentación de información (ver el Artículo 34(4)(a)(i) del PCT) y la Regla 67.1(v) del PCT).

SECCIÓN IV

Falta de unidad de invención

3. Existe una falta de unidad de invento (Regla 13.1 del PCT) con respecto a las presentes reivindicaciones. El razonamiento detrás de esta falta de unidad es como se expuso anteriormente en la Invitación para el Pago de Tarifas Adicionales (PCT/ISA/206). Por ende, no existe relación técnica que involucre una o más de las mismas o correspondientes características técnicas especiales (Regla 13.2 del PCT) entre la materia de los siguientes grupos de reivindicaciones:

Materia de invención (1); Reivindicaciones 1, 6, 12 y Reivindicaciones 4, 5, 9, 10, 11 en parte; métodos de tratar un sujeto para reducir o mantener grasa corporal o peso corporal usando un agente terapéutico de CC quimiocina 2; métodos para identificar un agente que pueda ser usado para reducir grasa corporal o peso corporal usando un agente terapéutico de CC quimiocina 2; un kit para reducir o mantener grasa corporal o peso corporal que comprenda un agente terapéutico de CC quimiocina 2 e instrucciones

Materia de invención (2); Reivindicaciones 2, 7, 13 y Reivindicaciones 4, 5, 9, 10, 11 en parte; métodos para tratar diabetes o la intolerancia a la glucosa usando un agente terapéutico de CC quimiocina 2; métodos para identificar un agente que pueda ser usado para tratar diabetes o la intolerancia a la glucosa usando un agente terapéutico de CC quimiocina 2; un kit para tratar diabetes o la intolerancia a la glucosa que comprenda un agente terapéutico de CC quimiocina 2 e instrucciones

Materia de invención (3); Reivindicaciones 3, 8, 14 y Reivindicaciones 4, 5, 9, 10, 11 en parte; métodos para tratar trastornos de síndromes metabólicos usando un agente terapéutico de CC quimiocina 2; métodos para identificar un agente que pueda ser usado para tratar trastornos de síndromes metabólicos usando un agente terapéutico de CC quimiocina 2; un kit para tratar trastornos de síndromes metabólicos que comprenda un agente terapéutico de CC quimiocina 2 e instrucciones

SECCIÓN V

Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración

4. Los documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional (ISR, por su sigla en inglés) son enumerados D1 al D5 en orden de lista. A menos que se indique lo contrario, se hace referencia a los pasajes citados en dicho ISR.

5. El antecedente D1 parece divulgar el uso de agonistas o antagonistas de receptores de CC-quimiocina 2 o ligandos de los mismos para el tratamiento de trastornos relacionados con *grasa corporal* incluyendo la obesidad. De manera similar, el antecedente D2 parece divulgar el uso de antagonistas de receptores de CCR2 para el tratamiento de la obesidad. Por consiguiente, la materia de las Reivindicaciones 1, 4 a 6, 9 a 12* no es novedosa con respecto a la divulgación de tanto el antecedente D1 como D2 (Artículo 33(2) del PCT).

* Con respecto a la Reivindicación 12, esta reivindicación ha sido tomada para únicamente definir un agente terapéutico CCR2 per se (ver los comentarios en la presente arriba en el Ítem III).

6. Aún en el caso que pudiera establecerse la novedad con respecto a las presentes reivindicaciones, entonces sería poco posible reconocerse un nivel inventivo. En este aspecto, el antecedente D1 por lo menos parece ofrecer una clara enseñanza con respecto al uso de receptores de quimiocinas, en particular los receptores de CCR2, en la regulación de la grasa corporal.

7. La presente evaluación de novedad y nivel inventivo ha sido realizada en la suposición de que las reivindicaciones tienen derecho a su más temprana fecha de prioridad.

SECCIÓN VI

Ciertos documentos citados

8. Se advierte al Solicitante que las divulgaciones de los antecedentes D3 y/o D4 podrían volverse relevantes con respecto a la novedad según las leyes de patentes regionales/nacionales. Este asunto será considerado más adelante por las autoridades examinadoras nacionales/regionales relevantes, sí y cuando la presente solicitud ingrese a la(s) fase(s) nacional(es)/regional(es).

SECCIÓN VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

9. La definición de “un agente terapéutico de CC quimiocina 2 (CCR2)” en las Reivindicaciones 1 y 6 parece ambiguo y poco claro (Artículo 6 del PCT). De manera que el alcance de una reivindicación debe ser claro a partir de la sola redacción de la reivindicación. Esta definición está aún más confusa puesto que la abreviación en paréntesis (CCR2) en la Reivindicación 1 parece relacionarse básicamente con un receptor (ver la página 1, líneas 4 a 5) mientras que la definición de “CC quimiocina 2” parece no implicar claramente un receptor.

PATENT COOPERATION TREATY

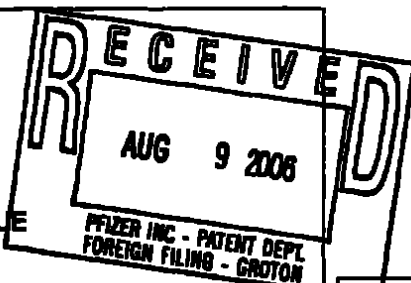
J 115

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

FULLER, Grover F., Jr.
c/o LAWRENCE, Jackie
Pfizer Inc. MS8280-1815
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
ETATS-UNIS D'AMERIQUE



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

04.08.2006

Applicant's or agent's file reference
PC32224A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2005/002162

International filing date (day/month/year)
18.07.2005

Priority date (day/month/year)
30.07.2004

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. et al.

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

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/901).

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

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

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

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80286 Munich
Tel +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 epmu d
Fax +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Ladumer, Y

Tel. +49 89 2369-7913



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC32224A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/IB2005/002162	International filing date (day/month/year) 18.07.2005	Priority date (day/month/year) 30.07.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K4500 A61P3/10 A61P550		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 602 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☒ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 10.11.2005	Date of completion of this report 04.08.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80333 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 apmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized officer Pilling, S Telephone No. +49 89 2369- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
N PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/002162

117

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-17 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed

Drawings, Sheets

1/11-11/11 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):
- * If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/002162

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos. 1,4-6,9-12 in part
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1,4-6,9-12 in part relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
 - ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
 - ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/B2005/002162

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☐ In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has:
 - ☐ restricted the claims.
 - ☐ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest.
 - ☐ neither restricted nor paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is
 - ☐ complied with.
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
 - ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1,4-6,9-12 .

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1,4-6,9-12
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1,4-6,9-12
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	12 (for claims 1,4-6,9-11 see the comments under Item III)
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

(20)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/002162

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Box No. VII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/002162

Re Item III

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

1. Claims 1, 4 to 6, 9 to 11 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no international preliminary examination will be made in respect of these claims with regard to industrial applicability (Article 34(4)(a)(i) PCT).
2. Claim 12 is directed towards a kit comprising a CCR2 therapeutic agent together with instructions. As indicated in the present application, CCR2 therapeutic agents are known *per se* (see, for example, page 7 line 33 to page 8 line 6). Hence, the only potential contribution to the art is *"instructions for administering the therapeutic to a patient to reduce or maintain the body fat and/or body weight in the subject."* However, the information content of said instructions represents the presentation of information and is not regarded as a patentable technical feature. No international preliminary examination is, therefore, presently required in respect of Claim 12 in so far as this claim defines the presentation of information (see Article 34(4)(a)(i) PCT) and Rule 67.1(v) PCT).

Re Item IV

Lack of unity of invention

3. There is lack of unity of invention (Rule 13.1 PCT) in respect of the present claims. The reasoning for this lack of unity is as previously set out in the Invitation to Pay Additional Fees (PCT/ISA/206). Thus, there is no technical relationship involving one or more of the same or corresponding special technical features (Rule 13.2 PCT) between the subject-matter of the following groups of claims:

Invention subject (1): Claims 1, 8, 12 and Claims 4, 5, 9, 10, 11 in part; methods of treating a subject to reduce or maintain body fat or body weight using a CC Chemokine 2 therapeutic agent; methods for identifying an agent that can be used to reduce body fat and/or body weight using a CC Chemokine 2 therapeutic agent; a kit for reducing or maintaining body fat or body weight comprising a CC Chemokine 2

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/002162

therapeutic agent and instructions

Invention subject (2); Claims 2, 7, 13 and Claims 4, 5, 9, 10, 11 in part; methods of treating diabetes or glucose intolerance using a CC Chemokine 2 therapeutic agent; methods for identifying an agent that can be used to treat diabetes or glucose intolerance using a CC Chemokine 2 therapeutic agent; a kit for treating diabetes or glucose intolerance comprising a CC Chemokine 2 therapeutic agent and instructions

Invention subject (3); Claims 3, 8, 14 and Claims 4, 5, 9, 10, 11 in part; methods of treating metabolic syndrome disorders using a CC Chemokine 2 therapeutic agent; methods for identifying an agent that can be used to treat metabolic syndrome disorders using a CC Chemokine 2 therapeutic agent; a kit for treating metabolic syndrome disorders comprising a CC Chemokine 2 therapeutic agent and instructions

Re Item V

Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

4. The documents cited in the International Search Report (ISR) are consecutively numbered D1 to D5 in the order of their listing. If not indicated otherwise, reference is made to the passages cited in said ISR.
5. Document D1 appears to disclose the use of agonists or antagonists of CC-chemokine 2 receptors or ligands thereof for the treatment of disorders involving body fat including obesity. Similarly document D2 appears to disclose the use of antagonists of CCR2 receptors for the treatment of obesity. Thus, the subject matter of Claims 1, 4 to 6, 9 to 12* is not new in view of the disclosure of either document D1 or D2 (Article 33(2) PCT).

* With regard to Claim 12 this claim has presently been taken to merely define a CCR2 therapeutic agent *per se* (see the comments herein above under item III)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/002162

6. Even in the event that novelty could be established in respect of the present claims, then it appears unlikely that an inventive step could be acknowledged. In this regard, document D1 at least appears to give a clear teaching regarding the involvement of chemokine receptors, particularly CCR2 receptors, in the regulation of body fat.
7. The present assessment of novelty and inventive step has been made on the assumption that the claims are entitled to their earliest declared priority date

Re Item VI

Certain documents cited

8. The Applicant is warned that the disclosure of documents D3 and/or D4 may become relevant in respect of novelty according to national/ regional patent law. This matter will be considered further by the relevant national/ regional examining authorities, if and when the present application enters the national/regional phase(s).

Re Item VIII

Certain observations on the international application

9. The definition of "*a CC chemokine 2 (CCR2) therapeutic agent*" in Claims 1 and 6 appears vague and unclear (Article 6 PCT). In this regard, the scope of a claim should be clear from the wording of the claim alone. This definition is further obscured because the abbreviation in brackets (CCR2) in Claim 1 appears to essentially relate to a receptor (see page 1 lines 4 to 5) whereas the definition of "*CC chemokine 2*" does not appear to clearly involve a receptor.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

[4]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [4]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4]
- ◆ Descripción de la invención [4]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [4]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [4]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica 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

30 ENE 2007

Fecha

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

125

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

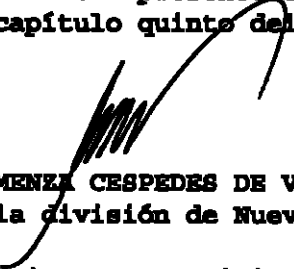
REFERENCIA	Radicación No.	7 8777
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/002162
	Fecha inicio fase nacional	01/03/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	4641

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 20 ABR 2007
adpall