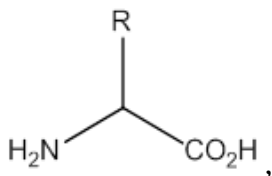


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO (Modificaciones Voluntarias)

1. Un polipéptido de relaxina modificada, caracterizado porque comprende un aminoácido codificado de manera no natural, en donde:

(a) el polipéptido de relaxina modificada comprende el polipéptido de la cadena A de relaxina de SEQ ID NO: 4 y el polipéptido de la cadena B de relaxina de SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6, sustituido con un aminoácido codificado de manera no natural en el residuo 1 de la cadena A, y que tiene cero, uno o dos cambios de aminoácidos adicionales en dicha cadena A de relaxina y que tiene cero, uno o dos cambios de aminoácidos adicionales en dicha cadena B de relaxina, en donde cada uno de esos cambios de aminoácidos es independientemente una sustitución, inserción o supresión;

(b) dicho aminoácido codificado de manera no natural tiene la estructura:



en donde el grupo R es cualquier sustituyente diferente de la cadena lateral que se encuentra en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina; y

(c) dicho aminoácido codificado de manera no natural está ligado a un mejorador farmacocinético que comprende un componente peptídico de 4 a 8 aminoácidos y una porción de prolongación de semivida que comprende un ácido graso de Formula I:

-C_n-COOH (Fórmula I)

en donde n está entre 12 y 16, en donde dicho componente peptídico comprende Glu^γ.

2. El polipéptido de relaxina modificada de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque el aminoácido codificado de manera no natural comprende un grupo carbonilo, un grupo aminooxi, un grupo hidrazida, un grupo hidrazina, un grupo semicarbazida, un grupo azida o un grupo alquino.

3. El polipéptido de relaxina modificada de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque un aminoácido codificado de manera no natural comprende un derivado de fenilalanina.

4. El polipéptido de relaxina modificada de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque el aminoácido codificado de manera no natural está ligado directamente al componente peptídico.
5. El polipéptido de relaxina modificada de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque el aminoácido codificado de manera no natural está ligado a tal mejorador farmacocinético mediante un enlace oxima o un enlace triazol.
6. El polipéptido de relaxina modificada de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque el polipéptido de la cadena A de relaxina comprende SEQ ID NO: 35, y el polipéptido de la cadena B de relaxina comprende SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6.
7. El polipéptido de relaxina modificada de conformidad con una de las Reivindicación 1, caracterizado porque el componente peptídico comprende Glu, GGGGS-Glu^γ (SEQ ID NO: 139), DRDDR (SEQ ID NO: 102), KKKKKK-Glu^γ (SEQ ID NO: 103), GGGEEE-Glu^γ (SEQ ID NO: 105), EEGGG-Glu^γ (SEQ ID NO: 106), KKKGGG-Glu^γ (SEQ ID NO: 107), GGGKKK-Glu^γ (SEQ ID NO: 109), Sar-Sar-Sar-Sar-Ser-Glu^γ (SEQ ID NO: 112), Sar-Sar-Sar-Glu-Glu-Glu^γ (SEQ ID NO: 113), KSGGSGG-Glu^γ (SEQ ID NO: 117), dKdKdKdKdKdK-Glu^γ (SEQ ID NO: 120), EEGGG-dGlu^γ (SEQ ID NO: 128), EGGGSK-Glu^γ (SEQ ID NO: 130), EEEEE-Glu^γ (SEQ ID NO: 131), KK-Glu^γ (SEQ ID NO: 140), Glu^γ, KGPKGP-Glu^γ (SEQ ID NO: 146), SGGGS-Glu^γ (SEQ ID NO: 147), KGGGS-Glu^γ (SEQ ID NO: 148), KGGGSE-Glu^γ (SEQ ID NO: 149), GSPGSP-Glu^γ (SEQ ID NO: 150), GGGGP-Glu^γ (SEQ ID NO: 151), EGGS-Glu^γ (SEQ ID NO: 152), EGGGP-Glu^γ (SEQ ID NO: 153), KGPGSE-Glu^γ (SEQ ID NO: 154), Espermina-Glu^γ o KKGGS-Glu^γ (SEQ ID NO: 156).
8. El polipéptido de relaxina modificada de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque comprende el polipéptido de la cadena A de relaxina de SEQ ID NO: 4 y el polipéptido de la cadena B de relaxina de SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6, sustituidas con un aminoácido codificado de manera no natural en el residuo 1 de la cadena A, en donde el aminoácido codificado de manera no natural está ligado al mejorador farmacocinético, y tal mejorador farmacocinético comprende el componente peptídico GGGGS-Glu^γ (SEQ ID NO: 139).
9. El polipéptido de relaxina modificada de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque la porción de prolongación de semivida comprende un ácido graso o un derivado de este, en donde el ácido graso o derivado de este se liga de manera covalente

al componente peptídico.

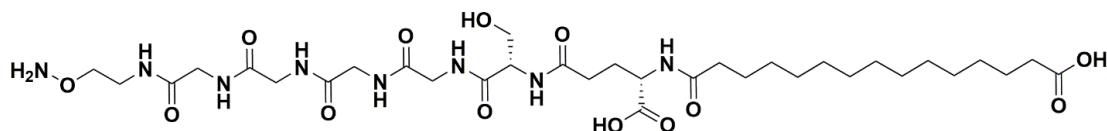
10. El polipéptido de relaxina modificada de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque la porción de prolongación de semivida comprende -C14-COOH.

11. El polipéptido de relaxina modificada de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque la porción de prolongación de semivida comprende un ácido graso de la Fórmula I:

-Cn-COOH (Fórmula I)

en donde n es de 12 a 14.

12. El polipéptido de relaxina modificada de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque el mejorador farmacocinético comprende:



GGGGS-Glu^γ-C14-COOH

(Fórmula II)

en donde el grupo aminooxi está ligado al aminoácido no natural en el polipéptido de relaxina modificada.

13. El polipéptido de relaxina modificada de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque la porción de prolongación de semivida está conjugada con el componente peptídico mediante un enlace amida.

14. El polipéptido de relaxina modificada de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque comprende el polipéptido de la cadena A de relaxina de SEQ ID NO: 4 y el polipéptido de la cadena B de relaxina de SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6, sustituidos con un aminoácido codificado de manera no natural en el residuo 1 de la cadena A; en donde el aminoácido codificado de manera no natural comprende para-acetil-L-fenilalanina ligada al mejorador farmacocinético que comprende un componente peptídico que comprende GGGGS-Glu^γ (SEQ ID NO: 139) y una porción de prolongación de semivida que comprende -C14-COOH.

15. El polipéptido modificado de relaxina de la Reivindicación 1, caracterizado porque dicho polipéptido modificado de relaxina presenta una mayor semivida *in vivo* al menos 2

veces comparada con el polipéptido de relaxina de tipo natural que consiste de la cadena A de relaxina de SEQ ID NO: 4 ligado a la cadena B de relaxina de SEQ ID NO: 5.

16. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el polipéptido de relaxina modificada de conformidad con la Reivindicación 1 y un vehículofarmacéuticamente aceptable.

17. Un método para manufacturar un polipéptido de relaxina modificada de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque comprende:

(a) proporcionar un polipéptido que comprende la cadena A de relaxina y la cadena B de relaxina, en donde el polipéptido comprende el aminoácido codificado de manera no natural; y

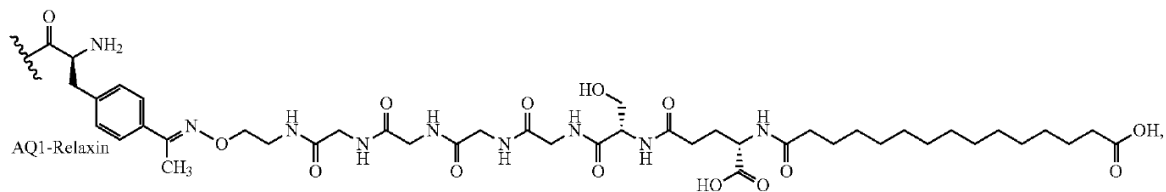
(b) ligar tal aminoácido codificado de manera no natural al mejorador farmacocinético.

18. El polipéptido modificado de relaxina de la Reivindicación 1, caracterizado porque dicho polipéptido modificado de relaxina presenta una mayor semivida *in vivo* al menos 5 veces comparada con el polipéptido de relaxina de tipo natural que consiste de la cadena A de relaxina de SEQ ID NO: 4 ligado a la cadena B de relaxina de SEQ ID NO: 5.

19. El polipéptido modificado de relaxina de la Reivindicación 1, caracterizado porque dicho polipéptido modificado de relaxina presenta una mayor semivida *in vivo* al menos 10 veces comparada con el polipéptido de relaxina de tipo natural que consiste de la cadena A de relaxina de SEQ ID NO: 4 ligado a la cadena B de relaxina de SEQ ID NO: 5.

20. Un polipéptido de relaxina modificada, caracterizado porque comprende:

(Formula III)



(Fórmula III),

en donde dicho AQ1-relaxina comprende un polipéptido de la cadena A de relaxina que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia de aminoácidos con SEQ ID NO: 35 y un polipéptido de cadena B de relaxina que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia de aminoácidos con SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6, y que tiene cero, uno o dos cambios de aminoácidos en dicha cadena A de relaxina y que tiene cero, uno o dos cambios de

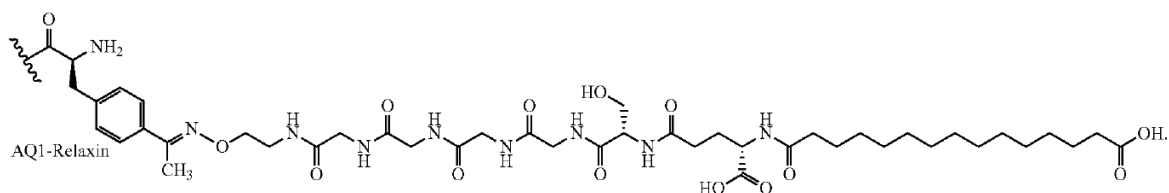
aminoácidos en dicha cadena B, en donde la para-acetil-fenilalanina modificada que se ilustra en la Fórmula III está ubicada en el N-terminal del polipéptido de la cadena A de relaxina.

21. El polipéptido de relaxina modificada de conformidad con la Reivindicación 20, caracterizado porque AQ1-relaxina comprende el polipéptido de la cadena A de relaxina de SEQ ID NO: 35 y un polipéptido de la cadena B de relaxina de SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6.

22. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el polipéptido de relaxina modificada de conformidad con la Reivindicación 20 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

23. Un polipéptido de relaxina modificada, caracterizado porque comprende AQ1-GGGGS-Glu^γ (SEQ ID NO: 139) -C14-COOH, que comprende la estructura que se muestra en la Figura 9, o que comprende un polipéptido de la cadena A de relaxina de SEQ ID NO: 35 y un polipéptido de la cadena B de relaxina de SEQ ID NO: 6, en donde la para-acetil-fenilalanina modificada ubicada en el N-terminal del polipéptido de la cadena A de relaxina se liga al mejorador farmacocinético que se muestra en la Fórmula III:

(Formula III)



(Fórmula III).

24. El polipéptido modificado de relaxina de la Reivindicación 23, caracterizado porque comprende la estructura que se muestra en la Figura 9.

25. El polipéptido modificado de relaxina de la Reivindicación 24, caracterizado porque consiste en la estructura que se muestra en la Figura 9.

26. El polipéptido modificado de relaxina de la Reivindicación 25, caracterizado porque dicho polipéptido modificado de relaxina presenta una mayor semivida *in vivo* al menos 2 veces comparada con el polipéptido de relaxina de tipo natural que consiste de la cadena A de relaxina de SEQ ID NO: 4 ligado a la cadena B de relaxina de SEQ ID NO: 5.

27. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el polipéptido de relaxina modificada de conformidad con la Reivindicación 25 y un portador farmacéuticamente aceptable.

28. El polipéptido modificado de relaxina de la Reivindicación 24, caracterizado porque dicho polipéptido modificado de relaxina presenta una mayor semivida *in vivo* al menos 2 veces comparada con el polipéptido de relaxina de tipo natural que consiste de la cadena A de relaxina de SEQ ID NO: 4 ligado a la cadena B de relaxina de SEQ ID NO: 5.

29. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el polipéptido de relaxina modificada de conformidad con la Reivindicación 24 y un portador farmacéuticamente aceptable.

30. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el polipéptido de relaxina modificada de conformidad con la Reivindicación 23 y un portador farmacéuticamente aceptable.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS REIVINDICACIONES

- el presente Capítulo Reivindicatorio reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente;
- se eliminan las antiguas Reivindicaciones 2 a 5, 8 a 10, 13, 15 a 22, 24 a 26, 29 y 30, 32 a 34, 39 y 43 a 75;
- se modifica la Reivindicación 1 de tal manera que comprende el alcance de las antiguas Reivindicaciones 2, 22, 25 y 31;
- en la Nueva Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 23) se eliminan los SEQ ID NO: 104, 108, 110, 111, 118, 114, 115, 116, 119, 121, 123, 133, 135, 136, 137 y 138;
- se adiciona la nueva Reivindicación 10 la cual encuentra soporte en el alcance de la antigua Reivindicación 33;
- se adicionan la nuevas Reivindicaciones 15, 26 y 28 las cuales encuentran soporte en el alcance de la antigua Reivindicación 51;
- se adicionan la nuevas Reivindicaciones 16, 22, 27, 29 y 30 las cuales encuentran soporte en el alcance de la antigua Reivindicación 53;
- se adiciona la nueva Reivindicación 17 la cual encuentra soporte en el alcance de la antigua Reivindicación 70;
- se adicionan las nuevas Reivindicaciones 18 y 19, las cuales encuentran soporte en el alcance de la antigua Reivindicación 52;
- en las nuevas Reivindicaciones 20 (antigua Reivindicación 38) y Reivindicación 23 (antigua Reivindicación 42) se corrige la estructura de la Fórmula III, lo cual encuentra soporte en en la versión original en inglés de la publicación WO2018/148419, en los párrafos 11, 136, 138, 323, y 432 de la Solicitud Internacional de Patente PCT No. PCT/US2018/017436;
- se adicionan las nuevas Reivindicaciones 24 y 25, las cuales encuentran soporte en el alcance de la antigua Reivindicación 42.