

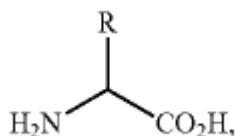
**TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL DE LAS REIVINDICACIONES DE LA
PATENTE US 10,266,578**

REIVINDICACIONES:

1. Un polipéptido de relaxina modificado que comprende un aminoácido codificado de forma no natural, en el que:

(a) el polipéptido de relaxina modificado comprende el polipéptido de cadena de relaxina A de la SEC ID N°: 4 y el polipéptido de cadena de relaxina B de la SEC ID N°: 5 o SEC ID NO: 6, sustituido con un aminoácido codificado de forma no natural en el resto de la cadena A 1, y que tiene cero, uno o dos cambios de aminoácidos adicionales en dicha cadena de relaxina A y que tiene cero, uno o dos cambios de aminoácidos adicionales en dicha cadena de relaxina B, en la que cada uno de dichos cambios de aminoácidos es independientemente una sustitución, inserción o delección;

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



en la que el grupo R es cualquier sustituyente distinto 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 forma no natural está unido a un potenciador farmacocinético que comprende un componente peptídico que tiene entre 4 y 8 aminoácidos y un resto que extiende la vida media que comprende un ácido graso de Fórmula 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 modificado de la reivindicación 1, en el que dicho aminoácido codificado de forma 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 modificado de la reivindicación 1, en el que dicho aminoácido codificado de forma no natural comprende un derivado de fenilalanina.
4. El polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 1, en el que dicho aminoácido codificado de forma no natural está directamente unido a dicho componente peptídico.
5. El polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 1, en el que dicho aminoácido codificado de forma no natural está unido a dicho potenciador farmacocinético a través de un enlace de oxima o enlace de triazol.
6. El polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 1, en el que dicho polipéptido de cadena de relaxina A comprende SEQ ID NO: 35, y dicho polipéptido de cadena de relaxina B comprende SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6.
7. El polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 1, en el que dicho componente peptídico comprende Glu, GGGGS-Glu^γ. (SEQ ID NO: 139), DRDDRD (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), 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), Spermina-Glu γ , O KKGGS-Glu γ . (SEQ ID NO: 156).

8. El polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 1, en el que el polipéptido de relaxina comprende el polipéptido de cadena de relaxina A de SEQ ID NO: 4 y el polipéptido de cadena de relaxina B de SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6, sustituido con un no aminoácido codificado de forma natural en el resto de la cadena A 1, en el que dicho aminoácido codificado de forma no natural está unido a dicho potenciador farmacocinético y dicho potenciador farmacocinético comprende el componente peptídico GGGGS-Glu γ . (SEQ ID NO: 139).

9. El polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 1, en el que dicho resto que prolonga la vida media comprende un ácido graso o derivado del mismo, en donde el ácido graso o derivado del mismo está unido covalentemente al componente peptídico.

10. El polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 1, en el que dicho resto que prolonga la vida media comprende -C14-COOH.

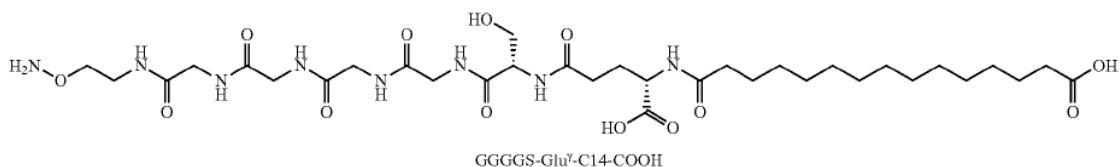
11. El polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 1, en el que dicho resto que prolonga la vida media comprende un ácido graso de Fórmula I:

--Cn - COOH (Fórmula I)

en donde n está entre 12 y 14.

12. El polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 1, en donde dicho potenciador farmacocinético comprende:

(Formula II)



en donde el grupo aminooxi está unido al aminoácido no natural en dicho polipéptido relaxina modificado.

13. El polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 1, en el que dicho resto que extiende la vida media se conjuga con dicho componente peptídico a través de un enlace amida.

14. El polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 1, en el que el polipéptido relaxina comprende el polipéptido de la cadena relaxina A de la SEQ ID NO: 4 y el polipéptido cadena relaxina B de la SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6, sustituido con un no aminoácido codificado naturalmente en el resto 1 de la cadena A;

en el que dicho aminoácido codificado de forma no natural comprende para-acetil-L-fenilalanina unida a dicho potenciador farmacocinético que comprende un componente peptídico que comprende la gamma GGGGS-Glu. (SEQ ID NO: 139); y un residuo prolongador de vida media que comprende -C14-COOH.

15. El polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 1, en el que dicho polipéptido de relaxina modificado exhibe una vida media in vivo aumentada al menos 2 veces en comparación con el polipéptido de relaxina de tipo silvestre que consiste en la cadena de relaxina A de la SEC ID N°: 4 a la cadena de relaxina B de SEQ ID NO: 5.

16. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. Un método para fabricar un polipéptido de relaxina modificado según la reivindicación 1, que comprende:

(a) proporcionar un polipéptido que comprende dicha cadena de relaxina A- y dicha cadena de relaxina B, en el que dicho polipéptido comprende dicho aminoácido codificado de forma no natural; y

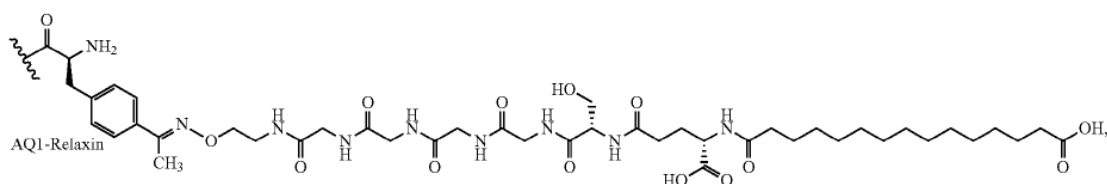
(b) unir dicho aminoácido codificado de forma no natural a dicho potenciador farmacocinético.

18. El polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 1, en el que dicho polipéptido de relaxina modificado exhibe una vida media in vivo aumentada en al menos 5 veces en comparación con el polipéptido relaxina de tipo silvestre que consiste en la cadena relaxina A de la SEQ ID NO: 4 a la cadena de relaxina B de SEQ ID NO: 5.

19. El polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 1, en el que dicho polipéptido de relaxina modificado exhibe una vida media in vivo aumentada en al menos 10 veces en comparación con el polipéptido relaxina de tipo silvestre que consiste en la cadena relaxina A de la SEQ ID NO: 4 a la cadena de relaxina B de SEQ ID NO: 5.

20. Un polipéptido de relaxina modificado que comprende:

(Formula III)



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

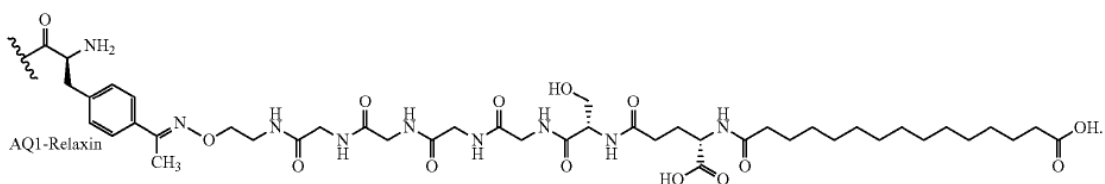
relaxina B, en donde la para-acetil-fenilalanina representada en la Fórmula III se encuentra en el extremo N-terminal de dicho polipéptido de cadena de relaxina A.

21. El polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 20, en el que AQ1-Relaxina comprende un polipéptido de cadena relaxina A de SEQ ID NO: 35 y un polipéptido de cadena relaxina B de SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6.

22. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 20 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

23. Un polipéptido de relaxina modificado que comprende gamma AQ1-GGGGS-Glu. (SEQ ID NO: 139) -C14-COOH, que comprende la estructura mostrada en la FIG. 9, o que comprende un polipéptido de la cadena relaxina A de la SEQ ID NO: 35 y un polipéptido de la cadena relaxina B de la SEQ ID NO: 6, en donde la para-acetil-fenilalanina modificada ubicada en el extremo N-terminal de dicho polipéptido de la cadena relaxina A es vinculado al potenciador farmacocinético representado en la Fórmula III:

(Formula III)



24. El polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 23, que comprende la estructura mostrada en la FIG. 9.

25. El polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 24, que consiste en la estructura mostrada en la FIG. 9.

26. El polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 25, en el que dicho polipéptido de relaxina modificado exhibe una vida media in vivo aumentada en al menos 2 veces en comparación con el polipéptido de relaxina de tipo silvestre que consiste en la cadena de relaxina A de la SEC ID N°: 4 a la cadena de relaxina B de SEQ ID NO: 5.

27. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 25 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

28. El polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 24, en el que dicho polipéptido de relaxina modificado exhibe una vida media in vivo aumentada al menos 2 veces en comparación con el polipéptido de relaxina de tipo silvestre que consiste en la cadena de relaxina A de la SEC ID N°: 4 a la cadena de relaxina B de SEQ ID NO: 5.

29. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 24 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 23 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.