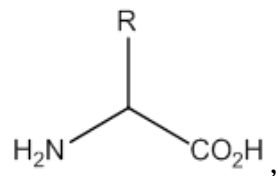


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Un polipéptido de relaxina modificada, que 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 VII:



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

2. El polipéptido de relaxina modificada de la Reivindicación 1, en donde dicho 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 la Reivindicación 1, en donde dicho aminoácido codificado de manera no natural comprende un derivado de fenilalanina.

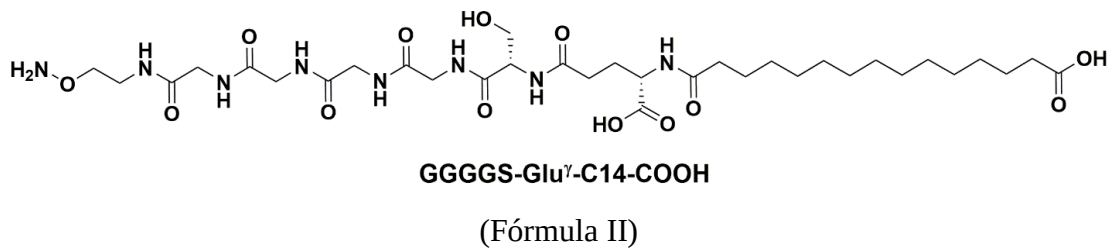
4. El polipéptido de relaxina modificada de la Reivindicación 1, en donde dicho aminoácido codificado de manera no natural está ligado directamente al componente peptídico.
5. El polipéptido de relaxina modificada de la Reivindicación 1, en donde dicho aminoácido codificado de manera no natural está ligado a dicho mejorador farmacocinético mediante un enlace oxima o un enlace triazol.
6. El polipéptido de relaxina modificada de la Reivindicación 1, en donde dicho polipéptido de la cadena A de relaxina comprende SEQ ID NO: 35, y dicho polipéptido de la cadena B de relaxina comprende SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6.
7. El polipéptido de relaxina modificada de la Reivindicación 1, en donde el componente peptídico comprende Glu, GGGGS-Glu^γ (SEQ ID NO: 139), DRDDRD (SEQ ID NO: 102), KKKKKK-Glu^γ (SEQ ID NO: 103), GGEEEE-Glu^γ (SEQ ID NO: 105), EEEGGG-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), EEEGGG-dGlu^γ (SEQ ID NO: 128), EGGGGSK-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 la Reivindicación 1, en donde el polipéptido de relaxina 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 dicho aminoácido codificado de manera no natural está ligado al mejorador farmacocinético, y dicho mejorador farmacocinético comprende el componente peptídico GGGGS-Glu^γ (SEQ ID NO: 139).
9. El polipéptido de relaxina modificada de la Reivindicación 1, en donde dicha 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 la Reivindicación 1, en donde dicha porción de prolongación de semivida comprende $--(C=O)-(CH_2)_{13}-COOH$.
11. El polipéptido de relaxina modificada de la Reivindicación 1, en donde dicha porción de prolongación de semivida comprende un ácido graso de Fórmula VII:



en donde n es de 12 a 14.

12. El polipéptido de relaxina modificada de la Reivindicación 1, en donde dicho mejorador farmacocinético comprende:

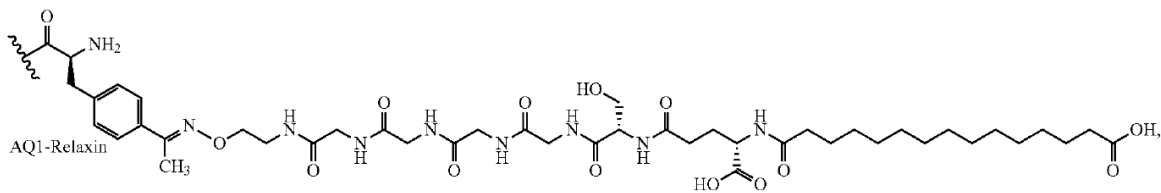


en donde el grupo aminooxi está ligado al aminoácido no natural en dicho polipéptido de relaxina modificada.

13. El polipéptido de relaxina modificada de la Reivindicación 1, en donde dicha porción de prolongación de semivida está conjugada con dicho componente peptídico mediante un enlace amida.
14. El polipéptido de relaxina modificada de la Reivindicación 1, que 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 dicho 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 $--(C=O)-(CH_2)_{13}-COOH$.
15. El polipéptido modificado de relaxina de la Reivindicación 1, en donde 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 que comprende el polipéptido de relaxina modificada de la Reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
17. Un método para manufacturar un polipéptido de relaxina modificada de la Reivindicación 1, que comprende:
- (a) proporcionar un polipéptido que comprende dicha cadena A de relaxina y dicha cadena B de relaxina, en donde dicho polipéptido comprende dicho aminoácido codificado de manera no natural; y
 - (b) ligar dicho aminoácido codificado de manera no natural a dicho mejorador farmacocinético.
18. El polipéptido modificado de relaxina de la Reivindicación 1, en donde 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, en donde 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, que comprende:

(Formula III)

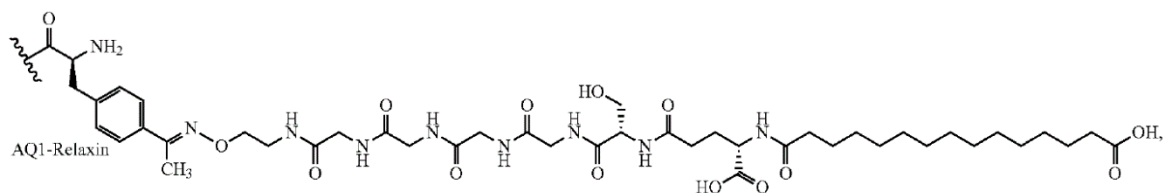


(Fórmula III),

en donde dicho AQ1-relaxina comprende un polipéptido de la cadena A de relaxina de SEQ ID NO: 35 y un polipéptido de cadena B de relaxina de 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-L-fenilalanina modificada que se ilustra en la Fórmula III está ubicada en el N-terminal de dicho polipéptido de la cadena A de relaxina.

21. Un polipéptido de relaxina modificada que comprende:

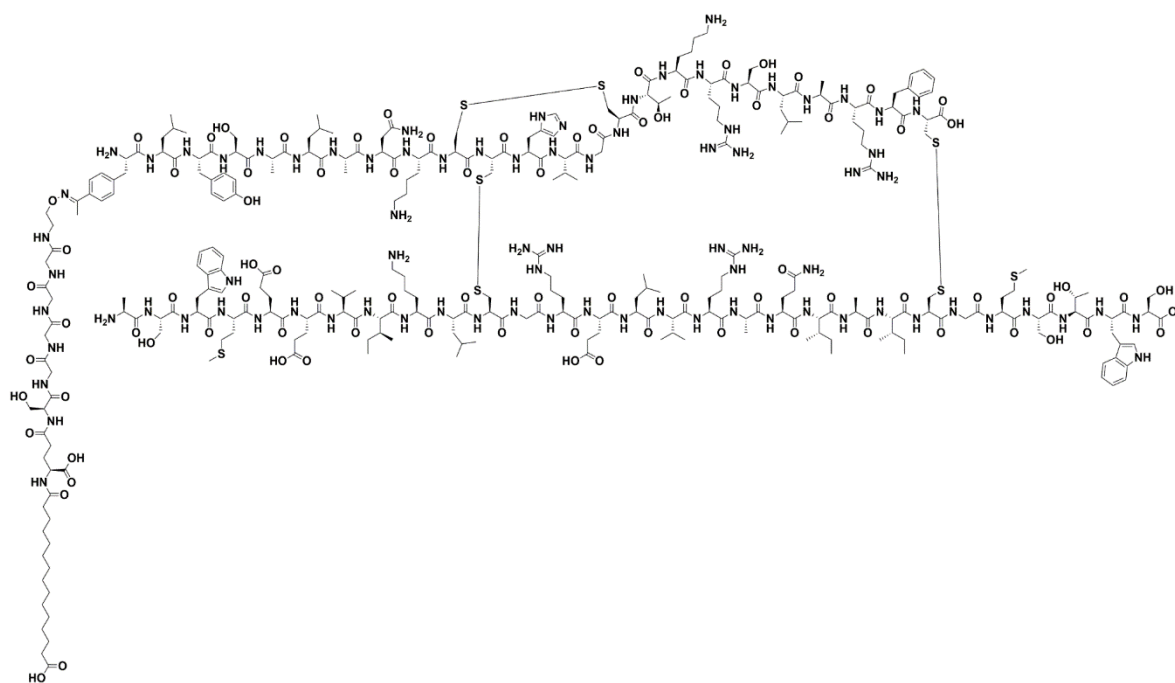
(Formula II)



(Fórmula III),

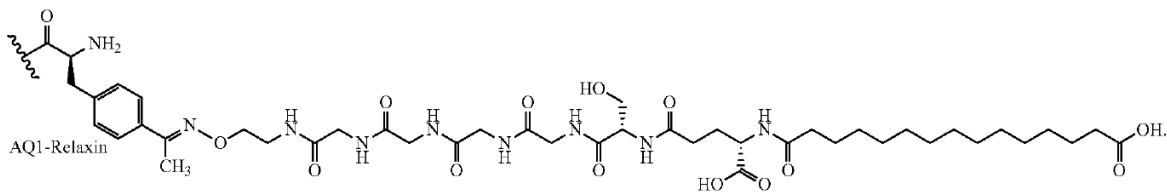
en donde AQ1-relaxina comprende un polipéptido de la cadena A de relaxina de SEQ ID NO: 35 y un polipéptido de la cadena B de relaxina de SEQ ID NO: 6, en donde la para-acetil-L-fenilalanina modificada que se ilustra en la Fórmula III está ubicada en el N-terminal de dicho polipéptido de la cadena A de relaxina.

22. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido de relaxina modificada de la Reivindicación 20 y un portador farmacéuticamente aceptable.
23. Un polipéptido de relaxina modificada que comprende AQ1-GGGGS-Glu^γ (SEQ ID NO: 139)-(C=O)-(CH₂)₁₃-COOH, que comprende la estructura:



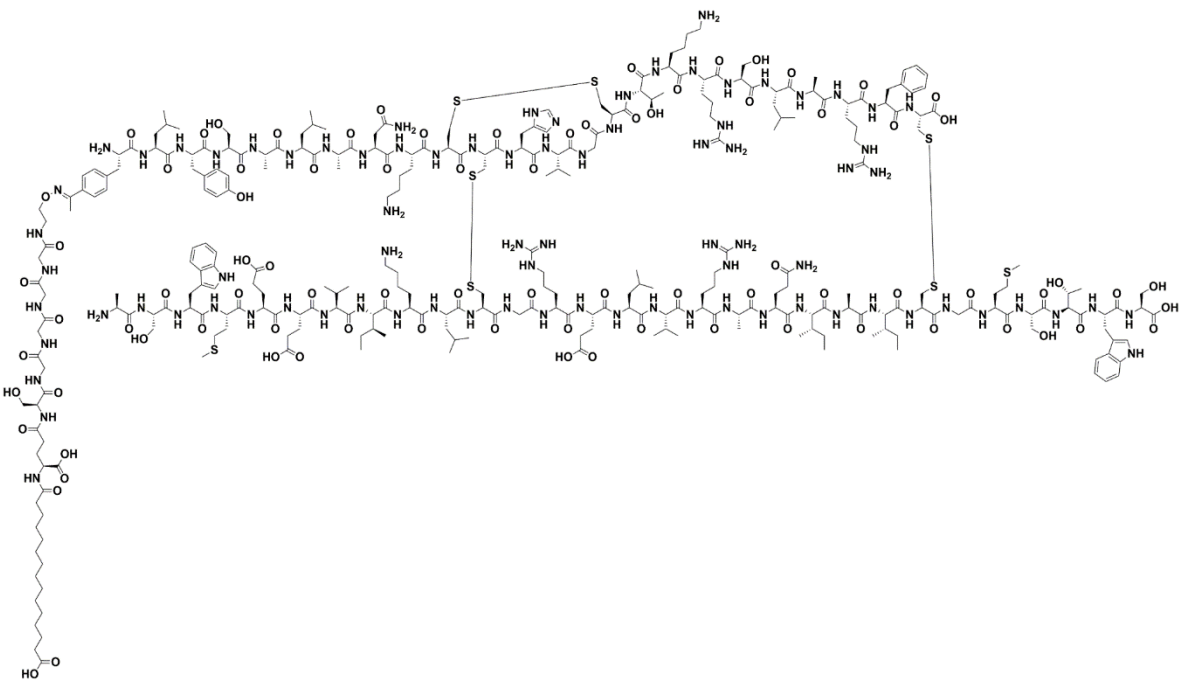
o que comprende un polipéptido de la cadena A de relaxina de SEQ ID NO: 35 y un polipéptido de la cadena B de relaxina de SEQ ID NO: 6, en donde la para-acetil-L-fenilalanina modificada ubicada en el N-terminal de dicho polipéptido de la cadena A de relaxina se liga al mejorador farmacocinético que se muestra en la Fórmula III:

(Formula III)

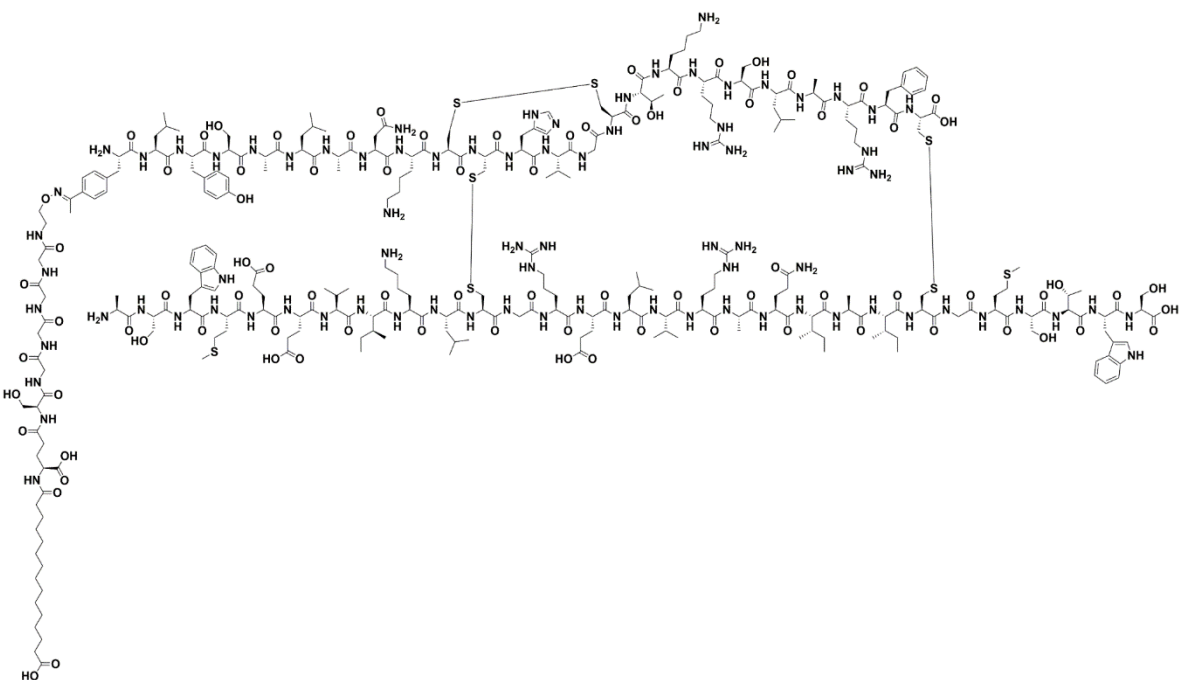


(Fórmula III).

24. El polipéptido modificado de relaxina de la Reivindicación 23, que comprende la estructura



25. El polipéptido modificado de relaxina de la Reivindicación 24, que consiste en la estructura



26. El polipéptido modificado de relaxina de la Reivindicación 25, en donde 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 que comprende el polipéptido de relaxina modificada de la Reivindicación 25 y un portador farmacéuticamente aceptable.

28. El polipéptido modificado de relaxina de la Reivindicación 24, en donde 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 que comprende el polipéptido de relaxina modificada de la Reivindicación 24 y un portador farmacéuticamente aceptable.

30. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido de relaxina modificada de la Reivindicación 23 y un portador farmacéuticamente aceptable.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS REIVINDICACIONES

- se modifican las Reivindicaciones 20 y 21, lo anterior encuentra soporte en el alcance de la antigua Reivindicación 21.