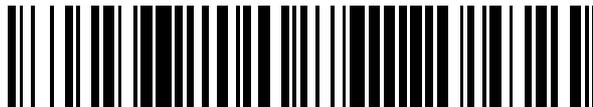


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 107**

51 Int. Cl.:

A61K 38/22 (2006.01)

A61P 15/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2009 E 09747742 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2288367**

54 Título: **H2 relaxina para uso en el tratamiento de la dilatación prematura del cuello uterino**

30 Prioridad:

16.05.2008 US 127888 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.02.2016

73 Titular/es:

**CORTHERA, INC. (100.0%)
1660 South Amphlett Boulevard, Suite 200
San Mateo, CA 94402, US**

72 Inventor/es:

STEWART, DENNIS R.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 559 107 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

H2 relaxina para uso en el tratamiento de la dilatación prematura del cuello uterino

Esta solicitud reivindica los beneficios de conformidad con 35 U.S.C. 119(e) de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos N° 61/127.888, presentada el 16 de mayo de 2008.

5 **Campo**

La presente solicitud se describe en las reivindicaciones 1-7.

Antecedentes

10 La relaxina es una hormona polipeptídica con puentes disulfuro de aproximadamente 6000 daltons, que muestra un marcado aumento de concentración durante el embarazo en muchas especies. Varios estudios han indicado que la relaxina desempeña un importante papel durante el embarazo y el parto mediante la remodelación del tracto reproductivo.

15 La relaxina es producida principalmente por el cuerpo lúteo, tanto en mujeres embarazadas como no embarazadas y se encuentra también en el fluido seminal de los varones (Bryant-Greenwood (1982), *Endocrine Reviews* 3, 62-90; Weisse (1984), *Ann. Rev. Physiol.* 46, 43-52). En las mujeres, sus niveles pico en el plasma periférico 7 a 10 días después de la mitad del ciclo surgen de la hormona luteinizante y continúan aumentando si ha tenido lugar la concepción con producción adicional de relaxina por la membrana caduca (Stewart et al. (1990), *J. Clin. Endo. Metab.* 70, 1771-1773). Durante el embarazo las concentraciones en suero de relaxina medidas por un radioinmunoensayo homólogo son más altas aproximadamente en la décima semana, y disminuyen posteriormente y permanecen en aproximadamente 500 pg/ml durante el resto del embarazo (Bell et al. (1987), *Obstet. Gynecol.* 69, 585-589). Se han identificado formas de genes humanos para la relaxina mediante clonación genómica utilizando sondas procedentes del gen de la relaxina porcina (Hudson et al. (1983), *Nature* 301, 628; Hudson et al. (1984), *EMBO J.* 3, 2333; y las patentes de Estados Unidos Números 4.758.516 y 4.871.670). Se ha encontrado que solamente una de estas formas génicas, denominada H2, es transcrita y expresada en el cuerpo lúteo en el ovario, lo que da a entender que esta es la secuencia que está directamente implicada en la fisiología del embarazo.

25 En los animales, se ha descrito que la relaxina remodela el tracto reproductivo con el fin de facilitar el proceso del nacimiento, incluyendo la maduración del cuello uterino, el espesamiento del endometrio del útero gestante, así como el aumento de la vascularización de esta zona y la modificación de la síntesis del colágeno (Sherwood (1994) *The physiology of reproduction* 2.ª ed.). Se ha asociado también con la lactancia, y algunos informes indican que la relaxina tiene un efecto de promoción del crecimiento del tejido mamario (Wright and Anderson (1982), *Adv. Exp. Med. Biol.* 143, 341).

35 El papel de la relaxina humana durante el embarazo todavía no es bien entendido. Estudios *in vitro* del efecto de la relaxina humana dan a entender que inhibe las contracciones miométriales de los úteros no gestantes, pero que no afecta al miometrio del embarazo (MacLennan (1991), *J. Reprod. Med.* 36, 630-34). Hasta la fecha, no se ha comunicado ningún efecto estimulador de la relaxina humana sobre el miometrio. En particular, se ha demostrado que la relaxina porcina tiene un efecto en los seres humanos, lo que indica que la función de la relaxina es específica de la especie. Evans *et al.*, utilizando relaxina porcina como un pelet intracérvicouterino en un ensayo clínico controlado, aleatorio, doble-ciego, observaron mayor borramiento del cuello uterino (adelgazamiento) y un tiempo más corto para el parto en el grupo de relaxina (Evans et al. (1983), *Am J. Obstet. Gynecol.* 147, 410-414). Utilizando un diseño de estudio similar, MacLennan *et al.* administraron relaxina porcina o placebo como un gel intracérvicouterino (MacLennan (1986), *Obstet. Gynecol.* 68, 595-601). El grupo tratado con relaxina tuvo con más probabilidad un parto espontáneo, y hubo un cambio mayor en la maduración del cuello uterino con un aumento de la dosis de relaxina. Estos estudios sugieren que la relaxina porcina puede ser útil en la inducción al parto en las mujeres. La relaxina porcina, sin embargo, puede ser inmunogénica en las mujeres.

45 La relaxina humana, administrada intravaginalmente, ha sido ensayada en estudios de seguridad de fase 1 en mujeres no embarazadas, pero no ha demostrado ningún efecto sobre la maduración del cuello uterino. Este estudio demostró que la administración de relaxina humana es segura y se asocia con efectos secundarios adversos mínimos. De modo importante, los niveles en suero de relaxina no aumentaron en mujeres tratadas con relaxina, lo que da a entender que la falta de un efecto de la relaxina sobre el cuello uterino puede ser explicada por un método inadecuado o inapropiado de administración (Bell et al. (1993), *Obstet. Gynecol.* 82: 328-333; Brennand et al. (1995) 2nd International congress on the hormone relaxin, 380-388). Basándose en la función de la relaxina en animales y en las observaciones de que la relaxina porcina es capaz de promover la maduración del cuello uterino en humanos, se ha sugerido que la administración de relaxina porcina se puede utilizar para facilitar el parto en los seres humanos.

55 La mayor parte de los embarazos duran aproximadamente 40 semanas de gestación contadas desde el último período menstrual (LMP). Los recién nacidos con una edad de gestación de aproximadamente 37 a 42 semanas se consideran nacidos a término. Aproximadamente el 12,5 por ciento de los recién nacidos (más de medio millón al año) en los Estados Unidos nacen prematuramente antes de 37 semanas completas de gestación. El nacimiento

prematureo es un serio problema de salud y representa aproximadamente el 85 % de morbilidad en los recién nacidos en los Estados Unidos. Esto representa la mayor parte de los costes de la asistencia sanitaria neonatal, debido en gran parte al 2 % de mujeres americanas que tienen partos muy prematuros con recién nacidos antes de las 32 semanas completas de gestación.

5 Los niños prematuros nacen antes de que sus cuerpos y sistemas orgánicos se hayan desarrollado completamente. Estos recién nacidos son a menudo pequeños, con bajo peso de nacimiento (menos de 2.500 gramos), y pueden necesitar ayuda para respirar, comer, luchar contra la infección, y permanecer calientes. Ellos tienen un aumento de riesgo de complicaciones de salud para los recién nacidos, así como de discapacidades perdurables, tales como retraso mental, parálisis cerebral, problemas pulmonares y gastrointestinales, pérdida de visión y oído, e incluso la muerte. Las complicaciones comunes que son más probables en los prematuros que en los recién nacidos a término incluyen, pero no se limitan a, síndrome de distrés respiratorio (RDS), apnea, hemorragia intraventricular (IVH), conducto arterial persistente, enterocolitis necrotizante (NEC), retinopatía de prematuridad, ictericia, anemia, enfermedad pulmonar crónica e infecciones. Los recién nacidos prematuros tardíos generalmente tienen pocos problemas o leves, pero los recién nacidos antes de aproximadamente 32 a 34 semanas de gestación pueden tener muchas complicaciones, que varían de leves a graves. La supervivencia es posible para los niños nacidos tan pronto como a las 24 a 27 semanas, pero estos niños pueden tener una vida con problemas de salud.

Por razones que no son completamente entendidas, la tasa de nacimientos prematuros en los Estados Unidos ha aumentado en más del 30 por ciento en los últimos 25 años. Gran parte de este aumento se puede explicar por el incremento de gestaciones múltiples provocadas por la tecnología de reproducción asistida. Aproximadamente de 20 % a 25 % de todos los embarazos concebidos siguiendo dichos procedimientos dan como resultado la gestación de gemelos, que tienen un riesgo particularmente aumentado de parto pretérmino. Aproximadamente el 50 % de las gestaciones de gemelos terminan en parto prematuro, dando como resultado una edad gestacional media de 37 semanas en comparación con las 40 semanas de los embarazos de feto único.

Hasta la fecha, no hay un tratamiento fiable ni seguro para prevenir el parto prematuro o el parto pretérmino. Los métodos actuales incluyen métodos de autocuidado para reducir infecciones, así como intervenciones nutricionales y psicológicas. Además, estos métodos incluyen seguimientos antenatales intensivos y frecuentes y el control de los factores de riesgo de nacimiento pretérmino. Sin embargo, estos métodos no han demostrado una reducción importante de los nacimientos pretérmino. En el caso de contracciones uterinas prematuras, normalmente se aplica tratamiento tocolítico. Se han descrito varios tipos de agentes con tasas de éxito y efectos secundarios variables tales como sulfato de magnesio, nifedipino y terbutalina. Algunos medicamentos no están específicamente aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para uso en la detención de las contracciones uterinas en el parto pretérmino, pero están siendo utilizados fuera de su indicación. La supresión de las contracciones a menudo es sólo parcial y los tocolíticos sólo cuentan para retrasar el nacimiento durante varios días. Este método se puede utilizar para ganar tiempo para la administración de fármacos glucocorticoides tales como betametasona, que acelera en gran medida la madurez del pulmón fetal para reducir el riesgo de síndrome de distrés respiratorio, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, infección y muerte del niño. Los fármacos glucocorticoides necesitan uno a dos días para actuar. Los antibióticos han sido estudiados también en cuanto a su capacidad para prevenir el nacimiento prematuro mediante la lucha contra las infecciones, pero no se ha probado que sean eficaces. Además, se ha ensayado el uso de progesterona vaginal, así como la inyección con caproato de 17 alfa-hidroxi progesterona, un metabolito natural de progesterona (Fonseca et al. (2007), NEJM, 357 (5), 462-469; Romero (2007), Ultrasound Obstet. Gynecol., 30, 675-686). Este método se basa en el hallazgo de que el inicio del parto se asocia con una retirada fisiológica de progesterona. Ambos tratamientos fueron eficaces para detener las contracciones uterinas, sin embargo, la seguridad del caproato de 17 alfa-hidroxi progesterona ha sido cuestionada recientemente por la FDA y su panel de expertos debido a un aumento asociado de abortos y muertes fetales (Meis et al. (2003), NEJM 348(24), 2379-85; y los comités de asesores de la FDA: CDER 2006)

Por consiguiente, existe la necesidad de un método eficaz y seguro para prevenir el parto prematuro. La divulgación descrita en esta memoria proporciona dicho método y también los beneficios adicionales.

Breve resumen de las realizaciones preferidas

La presente solicitud proporciona métodos que se asocian con la reducción de la dilatación del cuello uterino mediante la administración de relaxina como se indica en las reivindicaciones 1-7. Se describen en esta memoria medios que se pueden aplicar para reducir el riesgo de parto prematuro y de aborto y para prolongar la duración del embarazo, lo que puede dar como resultado un aumento del peso al nacer del niño. El número de partos prematuros ha aumentado de forma notable en los hospitales de Estados Unidos en la última década. A pesar de los intentos para evitar dichos partos prematuros, no se ha encontrado hasta la fecha ningún tratamiento seguro y eficaz sin efectos secundarios negativos. Se han enfocado varios métodos sobre métodos de autocuidado, que pueden ayudar en algunos casos, pero que no son aplicables en otros casos. Por lo tanto, es deseable proporcionar nuevos medios para prevenir partos prematuros que sean seguros y eficaces y la descripción satisface esta necesidad. Se describen en esta memoria medios para prevenir partos prematuros y reducir el riesgo de los mismos mediante la administración de relaxina. Una ventaja es que la administración de relaxina tiene pocos o ningunos efectos secundarios adversos en las mujeres proclives al parto prematuro. Otra ventaja es que la relaxina puede ser administrada en combinación con otros medicamentos, por ejemplo agentes tocolíticos o progesterona, para

proporcionar un método aún más potente para evitar la prematuridad fetal. Puesto que los agentes tocolíticos y la progesterona afectan a las contracciones uterinas, mientras que la relaxina evita la dilatación del cuello uterino, estos tratamientos en combinación proporcionan una mejora importante en comparación con los métodos conocidos.

5 Se describen en esta memoria medios para reducir la dilatación del cuello uterino incluyendo seleccionar una mujer proclive al parto prematuro y administrar a la mujer una formulación farmacéutica de relaxina farmacéuticamente activa. Se describen en esta memoria medios para reducir la velocidad de dilatación del cuello uterino que comprenden, administrar una formulación farmacéutica que comprende relaxina farmacéuticamente activa a una mujer embarazada para reducir la velocidad de dilatación del cuello uterino. Se describen en esta memoria medios para reducir el riesgo de parto prematuro incluyendo seleccionar una mujer proclive al parto prematuro y administrar a la mujer una formulación farmacéutica que comprende relaxina farmacéuticamente activa. Se describen en esta memoria medios para reducir el riesgo de parto prematuro, que comprenden, administrar una formulación farmacéutica que comprende relaxina farmacéuticamente activa a una mujer embarazada para reducir el riesgo de parto prematuro. Se describen en esta memoria medios para reducir el riesgo de un aborto seleccionando una mujer proclive al aborto y administrando a la mujer una formulación farmacéutica que comprende relaxina farmacéuticamente activa. En los presentes usos la mujer es una mujer embarazada como se reivindica. Se puede administrar relaxina a una mujer proclive al parto prematuro antes del embarazo. En particular, como se describe en esta memoria, se puede administrar relaxina a una mujer embarazada cuando tiene síntomas que incluyen, pero no se limitan a, contracciones, espasmos en su abdomen inferior, dolor lumbar débil, presión en su zona pélvica, calambres estomacales, flujo vaginal, sangrado vaginal y exudado seroso vaginal.

20 Se describen en esta memoria medios para aumentar la duración a término de un embarazo incluyendo la selección de una mujer embarazada proclive al parto prematuro y administrando una formulación farmacéutica de relaxina farmacéuticamente activa, que reduce el riesgo de parto prematuro. Se describe aquí el aumento del peso al nacer de un recién nacido que comprende seleccionar una mujer embarazada proclive al parto prematuro, y administrar a dicha mujer una formulación farmacéutica de relaxina farmacéuticamente activa para aumentar la tasa de nacimientos aumentando la duración del embarazo. Se puede administrar relaxina a una mujer embarazada cuando tiene síntomas que incluyen, pero no se limitan a, contracciones, espasmos en su abdomen inferior, dolor lumbar débil, presión en su zona pélvica, calambres estomacales, flujo vaginal, sangrado vaginal y exudado seroso vaginal.

30 La relaxina empleada en las formulaciones farmacéuticas de la descripción puede ser, por ejemplo, relaxina purificada, sintética o recombinante. La relaxina es relaxina H2 humana. Se describen en esta memoria la relaxina H1 humana, la relaxina H3 humana o un agonista de relaxina. En otra realización, la relaxina es sintética o es relaxina H2 humana recombinante. Por lo tanto, la paciente puede ser tratada con una formulación farmacéutica de relaxina sintética o relaxina humana recombinante. En una realización de la descripción, la paciente se trata con relaxina H2 humana sintética. En otra realización más, la paciente se trata con relaxina H2 humana recombinante. Se puede administrar la relaxina a la paciente por una serie de vías diferentes, incluyendo pero sin limitarse a, vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, o tópica. En una realización preferida, la relaxina se administra intravenosamente. En otra realización preferida, la relaxina se administra subcutáneamente. Todavía en una realización más, la relaxina se administra mediante inyección raquídea. Más específicamente, la formulación farmacéutica de relaxina se puede administrar a la paciente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0,1 a 500 µg/kg peso corporal de la paciente al día. Como tal, la relaxina se administra a la paciente de manera que se mantenga una concentración sérica de relaxina de aproximadamente 0,5 a 50 ng/ml.

40 La administración de relaxina previene el parto prematuro o nacimiento prematuro en una mujer en riesgo de estas indicaciones. Además, la administración de relaxina puede llevar al aumento del peso al nacer del recién nacido y/o a un peso normal al nacer del recién nacido. En una realización de los métodos de la descripción, la relaxina H2 se administra desde el principio del primer trimestre de embarazo hasta el inicio del parto. En otra realización, la relaxina H2 se administra desde el principio del segundo o tercer trimestre hasta el inicio del parto. La relaxina H2 se puede administrar diariamente, semanalmente o mensualmente durante estos períodos.

50 Se describe en esta memoria relaxina para uso en la reducción de la velocidad de dilatación del cuello uterino en una mujer proclive al parto prematuro; relaxina para uso en la reducción del riesgo de parto prematuro y aborto en una mujer proclive al parto prematuro o al aborto; y relaxina para uso en prolongar la duración a término del embarazo y aumentar el peso al nacer del recién nacido en una mujer proclive al parto prematuro.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A representa la hormona peptídica relaxina H2 que es similar en tamaño y forma a la insulina. La Figura 1B proporciona la secuencia de aminoácidos de la cadena B (SEQ ID NO: 1) y de la cadena A (SEQ ID NO:2) representando X ácido glutámico [E] o glutamina [Q] de relaxina 2 humana (H2).

55 La Figura 2 muestra las concentraciones medias de relaxina en suero en los grupos de relaxina reunidos y de placebo reunidos a lo largo del tiempo.

La Figura 3 muestra la media de las puntuaciones totales de Bishop en los grupos de relaxina reunidos y de placebo reunidos en los tiempos indicados.

La Figura 4 muestra el cambio en la dilatación del cuello uterino en los grupos de relaxina reunidos y de placebo reunidos a lo largo del tiempo.

Descripción detallada

Perspectiva general

5 La presente descripción se basa en la observación de que la administración intravenosa de relaxina humana a mujeres embarazadas produce una importante reducción en la velocidad de dilatación del cuello uterino. La dilatación del cuello uterino indica un importante parámetro en la determinación de la preparación física de la mujer hacia el parto vaginal. Sorprendentemente, el inventor ha encontrado que la administración de relaxina se puede aplicar para inhibir la dilatación del cuello uterino en las mujeres. Este hallazgo contrasta claramente con los resultados obtenidos en estudios animales, en donde la administración de relaxina aumenta la maduración y la dilatación del cuello uterino. En particular, el aumento prematuro de la dilatación aumenta el riesgo de parto pretérmino. Por lo tanto, la inhibición de la dilatación del cuello uterino proporciona medios para descartar el parto prematuro antes de alcanzar el término completo del embarazo, así como medios para evitar abortos durante las primeras etapas del embarazo. Mediante la prevención del parto prematuro, la duración del embarazo se puede extender para asegurar el desarrollo completo del recién nacido o al menos hasta un nivel de madurez de los órganos del niño que sea suficiente para la viabilidad del recién nacido fuera del vientre materno.

El parto prematuro plantea riesgos de salud tanto para el recién nacido como para la madre, y es un problema sanitario costoso. Los recién nacidos prematuros requieren especiales cuidados, a menudo sufren enfermedades graves y pueden experimentar problemas de salud durante toda la vida. Aparte de estas restricciones físicas, el parto prematuro puede tener también un fuerte impacto psicológico tanto en el niño como en la madre. Aunque se han hecho muchos avances tecnológicos en la medicina perinatal y neonatal para aumentar las posibilidades de supervivencia y recuperación de las complicaciones médicas de los recién nacidos prematuros, el parto prematuro continúa siendo una de las principales causas de muerte en los niños durante su primer año de vida.

Definiciones

25 El término "relaxina" se refiere a una hormona peptídica que es bien conocida en la técnica (véase la Figura 1). El término "relaxina", como se utiliza en esta memoria, engloba la relaxina humana, incluyendo la relaxina humana de longitud completa intacta o una porción de la molécula de relaxina que retiene la actividad biológica. El término "relaxina" contempla además la relaxina humana sintética y la relaxina humana recombinante, incluyendo relaxina H2 humana sintética y relaxina H2 humana recombinante. El término engloba también agentes activos con actividad tipo relaxina, tales como análogos de relaxina y porciones de los mismos que retienen la actividad biológica, y agentes que desplazan competitivamente la relaxina unida de un receptor de relaxina tal como un receptor LGR7 o un receptor LGR8. En adición, la secuencia de ácido nucleico de la relaxina humana como se utiliza aquí no debe ser 100 % idéntica a la relaxina H2 humana pero puede tener al menos aproximadamente 40 %, 50 %, 60 %, 65 %, 66 %, 67 %, 68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la relaxina H2 humana. La relaxina, como se usa aquí, se puede preparar por cualquier método conocido por los expertos en la técnica. Ejemplos de dichos métodos se ilustran, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N° 5.759.807 así como en Bullesbach et al. (1991) The Journal of Biological Chemistry 266(17):10754-10761. Ejemplos de moléculas y análogos de relaxina se ilustran, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N° 5.166.191.

40 El término "dilatación del cuello uterino" se refiere al proceso en el cual la boca del cuello uterino (abertura) y el canal del cuello uterino se ensanchan desde menos de aproximadamente un centímetro a aproximadamente 10 cm, permitiendo la salida del feto.

El término "maduración del cuello uterino" se refiere al proceso que prepara el cuello uterino para el parto, por ejemplo haciendo que el cuello uterino sea blando y delgado (esto es, borramiento).

45 Los términos "parto prematuro", "nacimiento prematuro", "nacimiento pretérmino" y "parto pretérmino" se refieren al nacimiento antes de alrededor de 37 semanas completas de embarazo y se utilizan de modo intercambiable a lo largo de la memoria descriptiva.

Los términos "parto prematuro" o "parto pretérmino" se refieren al inicio del parto antes de alrededor de 37 semanas completas de embarazo y se caracterizan por la presencia de contracciones uterinas o aumento de la irritabilidad uterina. Los términos "parto prematuro" o "parto pretérmino" se utilizan de modo intercambiable a lo largo de la memoria descriptiva.

El término "aborto" o "aborto espontáneo" se refiere a la terminación natural o espontánea de un embarazo en una etapa en la que el embrión o el feto es incapaz de sobrevivir, generalmente definida en los seres humanos en una gestación de antes de aproximadamente 20 semanas. Estos términos se utilizan de modo intercambiable a lo largo de la memoria descriptiva.

El término "lactante" o "infante" se refiere a un niño en la etapa más joven de su vida, específicamente antes de que pueda andar y generalmente antes de un año de edad. Estos términos se utilizan de modo intercambiable a lo largo de la memoria descriptiva.

5 El término "recién nacido" o "neonato" se refiere a un infante humano de menos de aproximadamente un mes de edad. Estos términos se utilizan de modo intercambiable a lo largo de la memoria descriptiva e incluyen recién nacidos prematuros, posmaduros y a término.

10 El término "aproximadamente" cuando se utiliza en el contexto de un valor establecido, engloba un intervalo de hasta 10 % por encima o por debajo del valor establecido (p. ej., 90-110 % del valor establecido). Por ejemplo, una velocidad de perfusión intravenosa (IV) de aproximadamente 30 mcg/kg/día, engloba velocidades de perfusión IV de 27 mcg/kg/día a 33 mcg/kg/día.

"Terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de relaxina farmacéuticamente activa que dará como resultado un beneficio médico o clínico para una paciente deseado y medible, comparado con el estado de la paciente en la línea base o el estado de una paciente no tratada o tratada con placebo (p. ej., no tratada con relaxina).

Relaxina

15 La relaxina es una hormona peptídica que es similar en tamaño y forma a la insulina (véase la Figura 1). Más específicamente, la relaxina es una hormona endocrina y autocrina/paracrina que pertenece a la superfamilia de genes de la insulina. La forma activa de la proteína codificada consiste en una cadena A y una cadena B, mantenidas juntas por enlaces disulfuros, dos inter-cadenas y una intra-cadena. Por lo tanto, la estructura se parece mucho a la insulina en la disposición de los enlaces disulfuros. En los seres humanos, hay tres genes de relaxina no alélicos, relaxina-1 (RLN-1 o H1), relaxina-2 (RLN-2 o H2) y relaxina-3 (RLN-3 o H3). H1 y H2 comparten una alta homología de secuencias. Hay dos variantes de transcritos alternativamente empalmados que codifican diferentes isoformas descritas para este gen. La expresión de H1 en humanos es incierta. H2 se expresa en los órganos reproductivos mientras que H3 se encuentra principalmente en el cerebro. La evolución de la familia peptídica de relaxina en sus receptores es generalmente bien conocida en la técnica (véase Wilkinson et al. (2005) BMC Evolutionary Biology 5(14):1-17; y Wilkinson and Bathgate (2007) Chapter 1, Relaxin and Related Peptides, Landes Bioscience and Springer Science + Business Media).

20 La relaxina activa dos receptores específicos de relaxina, esto es., LGR7 (RXFP1) y LGR8 (RXFP2). LGR7 y LGR8 son receptores acoplados a la proteína G, que contienen repeticiones ricas en leucina (LGRs) que representan un único subgrupo de receptores acoplados a la proteína G. Ellos contienen un dominio transmembrana heptahelical y un gran ectodominio glucosilado, vagamente relacionados con los receptores para las glucoproteohormonas, tales como el receptor LH o el receptor FSH. Estos receptores de relaxina se encuentran en el corazón, músculo liso, tejido conjuntivo, y sistema nervioso central y autónomo. Las relaxinas potentes tales como relaxina H1, H2, porcina y de ballena tienen una cierta secuencia en común, a saber, la secuencia Arg-Glu-Leu-Val-Arg-X-X-Ile (SEQ ID NO:3) o casete de unión. Las relaxinas que se desvían de su homología de secuencia tales como las relaxinas de rata, tiburón, perro y caballo muestran una reducción en bioactividad a través de los receptores LGR7 y LGR8 (véase Bathgate et al. (2005) Ann. N.Y. Acad. Sci. 1041:61-76; Receptors for Relaxin Family Peptides).

30 La relaxina se encuentra tanto en mujeres como en hombres (véase Tregear et al.; Relaxin 2000, Proceedings of the Third International Conference on Relaxin & Related Peptides (22-27 October 2000, Broome, Australia). En las mujeres, la relaxina es producida por el cuerpo lúteo del ovario, la mama y, durante el embarazo, también por la placenta, corion, y membrana caduca. En los hombres, la relaxina es producida en los testículos. Los niveles de relaxina aumentan después de la ovulación como resultado de su producción por el cuerpo lúteo y se alcanza su pico durante el primer trimestre, no hacia el final del embarazo. En ausencia de embarazo su nivel declina. En los seres humanos, la relaxina desempeña un papel en el embarazo, aumentando la movilidad de los espermatozoides, regulando la presión sanguínea, controlando el ritmo cardíaco y liberando oxitocina y vasopresina. En los animales, 45 la relaxina ensancha el hueso púbico, facilita el parto, ablanda el cuello uterino (maduración del cuello uterino), y relaja la musculatura uterina. En los animales, la relaxina afecta también al metabolismo del colágeno, inhibiendo la síntesis del colágeno y aumentando su descomposición mediante el aumento de las metaloproteinasas de la matriz. Aumenta también la angiogénesis y es un vasodilatador renal.

50 La relaxina tiene las propiedades generales de un factor de crecimiento y es capaz de alterar la naturaleza del tejido conjuntivo y de influir en las contracciones musculares. Se sabe que la H2 es principalmente expresada en el tejido reproductivo (véase la patente de Estados Unidos N° 5.023.321) y ha sido implicada en la dilatación del cuello uterino en los animales. Sin embargo, el inventor ha descubierto que en los seres humanos, la relaxina causa el efecto opuesto y de hecho reduce la velocidad de dilatación del cuello uterino.

Agonistas de relaxina

55 Se describe en la presente memoria la administración de un agonista de relaxina. El agonista de relaxina activa uno o más receptores acoplados a la proteína G relacionados con relaxina (GPCR) seleccionados de pero limitados a RXFP1, RXFP2, RXFP3, RXFP4, FSHR (LGR1), LHCGR (LGR2), TSHR (LGR3), LGR4, LGR5, LGR6 LGR7

(RXFP1) y LGR8 (RXFP2). El agonista de relaxina comprende la secuencia de aminoácidos de la fórmula I del documento WO 2009/007848 de Compugen.

Los péptidos de la fórmula I tienen preferiblemente de 7 a 100 aminoácidos de longitud y comprenden la secuencia de aminoácidos: X1- X2- X3- X4- X5- X6- X7- X8- X9- X10- X11- X12- X13- X14-X15- X16- X17- X18- X19- X20-X21- X22- X23- X24- X25- X26- X27- X28- X29- X30- X31-X32- X33; en donde X1 está ausente o es G o un aminoácido pequeño presente o no presente en la naturaleza; X2 está ausente o es Q o un aminoácido polar presente o no presente en la naturaleza; X3 está ausente o es K o un aminoácido básico presente o no presente en la naturaleza; X4 está ausente o es G o un aminoácido pequeño presente o no presente en la naturaleza; X5 está ausente o es Q o S o un aminoácido polar presente o no presente en la naturaleza; X6 está ausente o es V o A o P o M o un aminoácido hidrófobo presente o no presente en la naturaleza; X7 está ausente o es G o un aminoácido pequeño presente o no presente en la naturaleza; X8 está ausente o es P o L o A aminoácido presente o no presente en la naturaleza; X9 está ausente o es P o Q aminoácido presente o no presente en la naturaleza; X10 está ausente o es G o un aminoácido pequeño presente o no presente en la naturaleza; X11 está ausente o es A o H o E o D o un aminoácido hidrófobo o un aminoácido pequeño o ácido presente o no presente en la naturaleza; X12 está ausente o es A o P o Q o S o R o H o un aminoácido hidrófobo o un aminoácido pequeño presente o no presente en la naturaleza; X13 está ausente o es C o V o un aminoácido hidrófobo presente o no presente en la naturaleza; X14 está ausente o es R o K o Q o P o un aminoácido básico o un aminoácido polar presente o no presente en la naturaleza; X15 está ausente o es R o Q o S o un aminoácido básico o un aminoácido polar presente o no presente en la naturaleza; X16 está ausente o es A o L o H o Q o un aminoácido hidrófobo o un aminoácido pequeño presente o no presente en la naturaleza; X17 está ausente o es Y o un aminoácido hidrófobo o un aminoácido aromático presente o no presente en la naturaleza; X18 está ausente o es A o un aminoácido hidrófobo o pequeño presente o no presente en la naturaleza; X19 está ausente o es A o un aminoácido hidrófobo o pequeño presente o no presente en la naturaleza; X20 está ausente o es F o un aminoácido hidrófobo o un aminoácido aromático presente o no presente en la naturaleza; X21 está ausente o es S o T o un aminoácido polar presente o no presente en la naturaleza; X22 está ausente o es V o un aminoácido hidrófobo presente o no presente en la naturaleza; X23 está ausente o es G o un aminoácido hidrófobo o pequeño que no está presente en la naturaleza o reemplazado por una amida; X24 está ausente o es R o un aminoácido básico presente o no presente en la naturaleza; X25 está ausente o es R o un aminoácido básico presente o no presente en la naturaleza; X26 es A o un aminoácido hidrófobo o pequeño presente o no presente en la naturaleza; X27 es Y o un aminoácido hidrófobo o un aminoácido aromático presente o no presente en la naturaleza; X28 es A o un aminoácido hidrófobo o pequeño presente o no presente en la naturaleza; X29 es A o un aminoácido hidrófobo o pequeño presente o no presente en la naturaleza; X30 es F o un aminoácido hidrófobo presente o no presente en la naturaleza; X31 es S o T o un aminoácido polar presente o no presente en la naturaleza; X32 es V o un aminoácido hidrófobo presente o no presente en la naturaleza; X33 está ausente o es G o un aminoácido hidrófobo o pequeño presente o no presente en la naturaleza o reemplazado por una amida; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (SEQ ID NO:4). El agonista de relaxina comprende la secuencia de péptidos P59C13V (ácido libre) GQKGQVGGPPGAA VVRA Y AAFSV (SEQ ID NO:5). En otra realización preferida, el agonista de relaxina comprende la secuencia de péptidos P74C13V (ácido libre) GQKGQVGGPPGAA VVRA Y AAFS VGRRA Y AAFS V (SEQ DD NO: 6). Otros derivados de la proteína 8 relacionada con el factor de necrosis tumoral en el complemento humano C1Q (CTRP8 o C1QT8) tal como el péptido P59-G (ácido libre Gly) GQKGQVGGPPGAACRRA Y AAFSVG (SEQ ID NO:7) se contemplan también como adecuados para uso en los métodos de la presente descripción. La secuencia de aminoácidos de C1QT8 se indica como SEQ ID NO:8 MAAPALLLLALLLPVGAWPGLPRRPCVHCCRPAPPPGYARVSDRDLWRGDLWRGLP RVRPTIDIEILKGEKGEAGVRGRAGRSKGEPPGARGLQGRRGQKQGVGGPPGAACRRA YAAFSVGRRAYAAFSVGRREGLHSSDHFAVDFDELVNLDGAFDLAAGRFLCTVPGV YFSLNVHTWNYKETYLHIMLNRRPAAVLYAQPSESRVMAQQLMLLLAAGDAVWVR MF QRDRDNAIYGEHGDLYITFSGHVVKP AAEL.

Se describen en la presente memoria homólogos de estos polipéptidos y dichos homólogos pueden tener una identidad de al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o más, digamos 100 % con la secuencia de aminoácidos de un ejemplo de agonista de relaxina (p. ej., SEQ ID NO:5 o SEQ ID NO:6), como se puede determinar utilizando el software BlastP del National Center of Biotechnology Information (NCBI) utilizando parámetros por defecto, opcionalmente y preferiblemente incluyendo lo siguiente: filtrado (esta opción filtra las secuencias repetitivas o de baja complejidad a partir del query utilizando el programa Seg (proteína)), la matriz de puntuación es BLOSUM62 para proteínas, el tamaño de palabra es 3, el valor E es 10, los costes de interrupción son 1 1, 1 (inicialización e (inicialización y extensión). Opcional y preferiblemente, se determina la identidad/homología de la secuencia con el software BlastN del National Center of Biotechnology Information (NCBI) utilizando parámetros por defecto, que preferiblemente incluyen utilizar el programa filtro DUST, y también preferiblemente incluyen tener un valor E de 10, filtrar las secuencias de baja complejidad y un tamaño de palabra de 1 1. Finalmente la presente descripción engloba también fragmentos de los polipéptidos descritos anteriormente y polipéptidos que tienen mutaciones, tales como deleciones, inserciones o sustituciones de uno o más aminoácidos, ya sean naturales o inducidas artificialmente, ya sean aleatorias o de una forma dirigida.

Resultados del tratamiento con relaxina en la reducción de la velocidad de dilatación del cuello uterino

El embarazo se mantiene por la ausencia de contracciones uterinas fuertes y por un cuello uterino cerrado, competente. El cuello uterino sirve como una barrera protectora frente a la invasión de microorganismos y como una barrera estructural para la salida del feto. La incompetencia del cuello uterino lleva a nacimiento pretérmino incluso en ausencia de las contracciones uterinas del parto. Sin embargo, las contracciones uterinas fuertes en presencia de un cuello uterino rígido son insuficientes para provocar el parto. Por lo tanto, los cambios oportunos en la función del cuello uterino durante la gestación son cruciales para un embarazo exitoso. Durante y después del parto el cuello uterino sufre un importante proceso de remodelación del tejido conjuntivo, que tiene lugar en cuatro etapas: ablandamiento, maduración, dilatación y reparación (Word et al., 2007 Semin. Reprod. Med. 25 (1):69-79). La fase inicial de ablandamiento es un proceso lento, progresivo, caracterizado por un aumento en la síntesis de colágeno y crecimiento cérvicouterino y resulta en la reorganización de la red fibrilar de colágeno. Este proceso proporciona la fuerza tensil del cuello uterino ablandado durante las primeras etapas de la gestación. Durante la maduración del cuello uterino, las concentraciones de colágeno disminuyen principalmente debido a un aumento en la síntesis de glucosaminoglucanos hidrófilos. En esta etapa, la fuerza tensil disminuye y el cuello uterino empieza a borrar (adelgazar) y a dilatarse. La dilatación durante el parto es diferente desde este proceso inicial de dilatación durante la maduración y es causada por un mecanismo diferente, que incluye la liberación de proteasas y colagenasas a la matriz extracelular por los leucocitos. La fase final de remodelación y reparación del cuello uterino tiene lugar después del parto.

En particular, la maduración del cuello uterino es necesaria para la dilatación del cuello uterino y está bien comprobado que se requieren ambos procesos para un parto a término exitoso. La medida estándar de la maduración del cuello uterino es la puntuación de Bishop. Esta puntuación representa un índice de lo blando, abierto, y adelgazado que está el cuello uterino (dilatación y borramiento), así como de lo bajos que están posicionados en la pelvis el cuello uterino y el feto, evaluando de este modo la preparación para el parto vaginal. La maduración del cuello uterino normalmente empieza varias semanas antes del inicio de las contracciones uterinas, lo que da a entender que tanto el parto pretérmino como el parto a término en las mujeres es un proceso de larga duración y que las contracciones uterinas de parto son sucesos tardíos en el proceso del parto (Word *et al.*, *supra*). La relaxina ha sido implicada en la facilitación del proceso de nacimiento mediante la promoción de la maduración y dilatación del cuello uterino en los animales. Sorprendentemente, el inventor ha encontrado que la administración de relaxina tiene el efecto contrario en las mujeres, y proporciona un método para reducir la velocidad de dilatación del cuello uterino. Basándose en este hallazgo, la relaxina (por ejemplo, relaxina humana o relaxina H2 humana) se puede administrar a una mujer embarazada proclive al parto prematuro para reducir la velocidad de dilatación del cuello uterino. La relaxina se puede administrar por diversas vías de administración incluyendo pero sin limitarse a ellas, administración intravenosa, subcutánea, intramuscular o tópica o por inyección raquídea. El tratamiento con relaxina puede empezar tan temprano como en el primer trimestre hasta el inicio del parto, o alternativamente, el tratamiento puede empezar al principio del segundo o tercer trimestre hasta el inicio del parto.

El tratamiento con relaxina proporciona un método para prevenir el parto prematuro o el aborto

Los métodos actuales para prevenir el parto prematuro se dirigen hacia estrategias y tratamientos que impiden el parto prematuro, que se caracteriza por contracciones uterinas o aumento de la irritabilidad uterina antes de término. El mecanismo fisiológico real que inicia el parto pretérmino no ha sido identificado claramente pero se ha demostrado que está influenciado por factores tales como la síntesis de prostaglandinas, liberación de oxitocina, proporciones hormonales (disminución en el nivel de progesterona, aumento en el nivel de estradiol), resistencia mecánica de los tejidos uterinos, y cambios en el flujo de sangre uterino. En la mayor parte de los casos, el parto pretérmino termina en parto prematuro, ya que no existe hasta la fecha ningún método altamente eficiente y fiable para detener el parto. Por lo tanto, se cree que reducir la incidencia de parto pretérmino es crucial para reducir el riesgo de parto prematuro. Por consiguiente, las estrategias se han enfocado sobre la educación tanto de médicos como de pacientes acerca de los riesgos del parto pretérmino y de los métodos para su detección precoz. Estos incluyen prestar atención a síntomas típicos de parto pretérmino, tales como contracciones que aparecen más de seis veces cada hora, dolor lumbar débil, sensación de presión pélvica, diarrea, oligometragia o sangrado vaginal o exudado seroso vaginal. Además, se recomiendan la evaluación cérvicouterina semanal, ecografía transvaginal, detección de fibronectina fetal (como un indicador de rotura de los tejidos de la placenta) y monitorización domiciliar de la actividad uterina en las mujeres con un alto riesgo de parto prematuro (Weissmiller (1999), American Academy of Family Physicians). Actualmente, el tratamiento del parto pretérmino incluye reposo en el lecho, actividad física reducida, y el uso de agentes tocolíticos para evitar las contracciones, lo que ayuda en algunos casos, pero no es suficiente en otros.

La presente invención como se define en las reivindicaciones 1-7 reduce el riesgo de nacimiento pretérmino mediante la reducción de la velocidad de dilatación prematura del cuello uterino en lugar de afectar a las contracciones uterinas. En particular, se cree que la maduración y dilatación del cuello uterino preceden a las contracciones uterinas a término, así como antes de término durante el parto prematuro (Word *et al.*, *supra*). Por lo tanto, la administración de relaxina es particularmente adecuada en los casos en que es importante evitar la dilatación del cuello uterino. En otros casos, las contracciones uterinas durante el parto pretérmino causan dilatación del cuello uterino. La administración de relaxina se puede aplicar aquí también para reducir la velocidad de dilatación, evitando de este modo el nacimiento. Aquí, la relaxina se puede utilizar sola o en combinación con

agentes que afectan la contractilidad (p. ej., agentes tocolíticos o progesterona), proporcionando un método aún más potente para evitar el parto prematuro.

En particular, la hiper-estimulación ovárica o fertilización *in vitro* da como resultado embarazos con aumento de los niveles de relaxina circulante en comparación con los embarazos normales debido a la presencia de un aumento del tejido lúteo. Puesto que estos embarazos se asociaban con una alta incidencia de parto prematuro, se sugirió que los niveles séricos elevados de relaxina estaban ligados a un inicio temprano del parto (Weiss et al. (1993) *Obstet Gynecol* 82, 821-828). Sin embargo, múltiples factores en estos embarazos pueden desempeñar un papel en el aumento del riesgo de prematuridad fetal. De modo importante, la administración de relaxina como se describe en la presente memoria, produce niveles séricos de relaxina varias veces más altos en comparación con los niveles observados en estos embarazos. El invento muestra que a estos niveles significativamente más altos, la relaxina reduce la dilatación del cuello uterino, un prerrequisito para el parto vaginal, y por lo tanto evita el parto prematuro.

En la presente memoria se describen medios que reducen el riesgo de aborto. El aborto, la pérdida de un embarazo sin causa obvia antes de aproximadamente la semana 20 de embarazo, es la complicación más común al comienzo del embarazo. Aproximadamente el 15 por ciento de los embarazos conocidos terminan en aborto, según el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Pero el número real es probablemente mucho más alto porque muchos abortos tienen lugar tan al comienzo del embarazo que una mujer todavía no es incluso consciente de estar embarazada. La mayor parte de los abortos tienen lugar antes de la semana 12 de embarazo, a veces debido a problemas genéticos del embrión, que normalmente no están relacionados con la madre. Otra causa de aborto espontáneo precoz puede ser la deficiencia de progesterona. En estos casos se han prescrito suplementos de progesterona, pero ningún estudio ha demostrado que sean capaces de reducir el riesgo de aborto. Otras causas de aborto, particularmente durante las últimas etapas de embarazo, incluyen, pero no se limitan a malformaciones uterinas, tumores en el útero, problemas cérvicouterinos así como problemas con el cordón umbilical o con la placenta. Aunque en muchos casos el aborto se asocia con anomalías fetales, la pérdida del producto de la concepción antes de aproximadamente la semana 20 de gestación es un trastorno de etiología desconocida.

Actualmente, un alto riesgo de aborto en mujeres embarazadas se trata con reposo en el lecho. Los abortos se presentan a menudo con espasmos abdominales o sangrado vaginal. Otros síntomas incluyen, pero no se limitan a, lumbalgia o dolor abdominal que es leve o agudo, oligometragia con o sin espasmos abdominales, material fluido tipo tejido o coágulo que pasa desde la vagina, fiebre y emesis. Las estrategias para reducir el riesgo de aborto se enfocan principalmente en reducir la actividad física y en el reposo en el lecho, lo que es a menudo debilitante para la madre que espera. Además, no existía ningún método fiable para prevenir abortos antes del tratamiento con relaxina como se describe en la presente memoria. Sin embargo, la presente descripción proporciona un método fiable para prevenir el aborto y reducir el riesgo de aborto mediante la administración de relaxina. El aborto va acompañado a menudo de cambios cérvicouterinos tales como dilatación del cuello uterino. Por lo tanto, la administración de relaxina es altamente aplicable en estos casos ya que reduce significativamente la velocidad de dilatación del cuello uterino como se demuestra en esta memoria.

Como resultado de la prevención del parto pretérmino o del aborto mediante la administración de relaxina, la duración a término del embarazo se puede aumentar. En algunos casos, la administración de relaxina puede prolongar el embarazo hasta término completo, lo que es preferible ya que los recién nacidos a término completo tienen menor riesgo de muchas complicaciones neonatales. Debido a condiciones médicas de la madre o del niño, tales como pre-eclampsia, sangrado vaginal o sufrimiento fetal, a veces es necesario el parto antes de término completo. En estos casos se puede administrar relaxina para prolongar el embarazo hasta la etapa en que los órganos del niño estén suficientemente desarrollados para asegurar la viabilidad del recién nacido.

Un factor importante para las posibilidades de supervivencia de un recién nacido es el peso al nacer. El peso medio al nacer de un recién nacido a término es aproximadamente 3,2 kg, pero está típicamente en el intervalo de aproximadamente (2,7-4,6 kg). El peso al nacer en los recién nacidos prematuros se categoriza como sigue: un peso al nacer inferior a 2500 g se define como peso al nacer bajo (LBW); un peso por debajo de 1500 g es un peso al nacer muy bajo (VLBW); y un peso por debajo de 1000 g es un peso al nacer extremadamente bajo (ELBW). Los pesos LBW, VLBW y ELBW se asocian con un riesgo más alto para una variedad de problemas en el recién nacido que incluyen, pero no se limitan a, parálisis cerebral, septicemia, enfermedad pulmonar crónica y muerte. Estos recién nacidos tienen también un riesgo mayor de hipotermia, lo que puede ser peligroso. En los recién nacidos prematuros se observa a menudo un peso al nacer por debajo de la media. Por lo tanto, la prevención del parto prematuro utilizando relaxina proporciona un medio para aumentar el peso al nacer de los recién nacidos. En particular, también se observa a veces un peso al nacer por debajo de la media en los recién nacidos a término. En ciertos casos, la administración de relaxina se puede utilizar para prolongar el embarazo hasta término para aumentar el peso al nacer y las posibilidades de supervivencia.

En la presente memoria se describen medios para reducir el riesgo de parto prematuro y de aborto, así como medios para aumentar el término del embarazo y el peso al nacer del recién nacido mediante la administración de relaxina. La relaxina (p. ej., relaxina H2 humana) se puede administrar a una mujer proclive al parto prematuro por diversas vías de administración que incluyen, pero no se limitan a administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, tópica o por inyección raquídea. El tratamiento con relaxina puede empezar tan temprano como en el primer

trimestre hasta el inicio del parto, o alternativamente, el tratamiento puede empezar al principio del segundo o tercer trimestre hasta el inicio del parto.

Mujeres en riesgo de parto prematuro o de aborto

5 Las mujeres que tienen una historia de parto pretérmino, parto prematuro o abortos, así como las mujeres embarazadas con gemelos o fetos múltiples, o las mujeres embarazadas con un único feto después de fertilización *in vitro* (IVF) tienen alto riesgo de un parto pretérmino. Además, las mujeres no blancas tienen mayor riesgo de parto pretérmino así como las mujeres menores de 18 años o mayores de 35 años de edad. La malnutrición, obesidad, el estar bajas de peso antes del embarazo y tener menos de 1,52 metros de altura son otros factores que aumentan este riesgo. Otro aspecto importante es el tiempo entre embarazos, ya que períodos cortos de 6 a 9 meses entre el nacimiento y el comienzo de otro embarazo se correlacionan con mayor incidencia de parto prematuro. Además, las mujeres que tienen ciertas anomalías uterinas o cervicouterinas a menudo tienen partos prematuros. Por ejemplo, las mujeres con cuello uterino incompetente, una condición en la que el cuello uterino empieza a abrirse (dilatarse) y adelgazar (borrarse) sin dolor ni contracciones uterinas antes de que un embarazo haya llegado a término. Estos sucesos tienen lugar debido a una debilidad del cuello uterino, que se abre bajo la presión creciente del útero cuando progresa el embarazo. En adición, ciertos factores de estilo de vida incluyendo, pero sin limitarse al cuidado prenatal tardío o ningún cuidado prenatal, fumar, consumo de alcohol, uso de drogas ilegales, violencia doméstica, falta de apoyo social, niveles de estrés extremadamente altos y largas horas de trabajo con largos períodos de permanencia en pie, pueden aumentar también el riesgo de parto pretérmino. Ciertas condiciones médicas durante el embarazo pueden aumentar también la probabilidad de que una mujer dé a luz antes de término. 10 Estas incluyen placentación anormal, infecciones del tracto urinario, infecciones vaginales, infecciones de transmisión sexual, y posiblemente, también otras infecciones, diabetes, hipertensión, trastornos de coagulación (trombofilia), hemorragias vaginales, ciertos defectos de nacimiento en el niño y exposición a DES (dietilestilbestrol, un estrógeno sintético administrado para tratar afecciones de deficiencia de estrógenos).

15 Las mujeres con mayor riesgo de aborto incluyen mujeres mayores de 35 años de edad o con una historia de abortos y mujeres con gestaciones múltiples. Además, la insuficiencia o desequilibrio hormonal, anomalías uterinas o del cuello uterino, infección con rubeola, clamidia u otras infecciones de transmisión sexual, vaginosis bacteriana, diabetes no controlada, problemas de tiroides, trastornos del sistema inmunitario, enfermedad renal severa, y cardiopatía congénita aumentan el riesgo de aborto. En adición, factores de estilo de vida tales como fumar, beber alcohol o utilizar drogas ilegales aumentan la probabilidad de aborto espontáneo, así como ciertos medicamentos, tales como el fármaco para el acné accutane, malnutrición severa y exposición a riesgos ambientales y en el lugar de trabajo tales como altos niveles de radiación o agentes tóxicos. 20 25 30

Composiciones y formulaciones de relaxina

35 La relaxina y análogos de relaxina se formulan como productos farmacéuticos para ser utilizados en los métodos de la descripción. Cualquier composición o compuesto que pueda estimular una respuesta biológica asociada con la unión de relaxina biológicamente o farmacéuticamente activa (p. ej., relaxina sintética, relaxina recombinante) o de un agonista de relaxina (p. ej., análogo de relaxina o modulador tipo relaxina) a los receptores de relaxina se puede utilizar como un producto farmacéutico en la descripción. Detalles generales de las técnicas para formulación y administración están descritas en las publicaciones científicas (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton Pa.). Las formulaciones farmacéuticas que contienen relaxina farmacéuticamente activa se 40 pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de productos farmacéuticos. Las formulaciones que contienen relaxina farmacéuticamente activa o agonistas de relaxina utilizadas en los métodos de la descripción se pueden formular para administración de cualquier modo convencional aceptable incluyendo, pero sin limitarse a intravenosamente, subcutáneamente, intramuscularmente, tópicamente o mediante inyección raquídea. Ejemplos ilustrativos se indican más adelante. En una realización preferida, la relaxina se administra intravenosamente. 45

50 Cuando se administran los fármacos por inyección intravenosa, las formulaciones que contienen relaxina farmacéuticamente activa o un agonista de relaxina pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según las técnicas conocidas utilizando los agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua y la solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden emplear convencionalmente como disolvente o medio de suspensión aceites fijos estériles. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se 55 pueden utilizar así mismo ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

60 Las formulaciones farmacéuticas para administración tópica contienen un excipiente tópico farmacéuticamente aceptable y dosis adecuadas para administración tópica, y pueden estar en cualquier forma adecuada para aplicación a la superficie corporal. Las formulaciones comprenden, por ejemplo, una crema, loción, solución, gel, pomada, pasta, o similares. Se pueden incluir en las formulaciones tópicas varios aditivos, conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden utilizar disolventes, incluyendo cantidades relativamente pequeñas

de alcohol, para solubilizar ciertos componentes de la formulación. Puede ser deseable también incluir un potenciador de la permeación añadido en la formulación. Los potenciadores de la permeación serán conocidos por los expertos en la técnica de administración de fármacos tópicos, y/o están descritos en los textos y publicaciones pertinentes. Véase, p. ej., *Percutaneous Penetration Enhancers*, eds. Smith et al. (CRC Press, 1995). Las formulaciones tópicas pueden incluir también aditivos convencionales tales como opacificantes, antioxidantes, fragancias, colorantes, agentes gelificantes, agentes espesantes, diluyentes, estabilizantes, tensioactivos, y similares. Se pueden añadir también otros agentes tales como agentes antimicrobianos, para evitar el deterioro durante el almacenamiento, esto es, para inhibir el crecimiento de microorganismos tales como levaduras y mohos. Las formulaciones pueden contener también aditivos que atenúan la irritación para minimizar o eliminar la posibilidad de irritación de la piel o daño de la piel que resulta del ingrediente farmacológicamente activo o de otros componentes de la composición.

Las formulaciones farmacéuticas para administración oral se pueden formular utilizando excipientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica de las formas farmacéuticas adecuadas para administración oral. Dichos excipientes hacen que las formulaciones farmacéuticas puedan ser formuladas en formas farmacéuticas unitarias tales como comprimidos, píldoras, polvo, cápsulas, líquidos, comprimidos para chupar, geles, jarabes, suspensiones, suspensiones, etc., adecuadas para ingestión por el paciente. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener mediante combinación de compuestos de relaxina con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir los compuestos adicionales adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o píldoras. Los excipientes sólidos apropiados son carbohidratos o cargas proteicas que incluyen, pero no se limitan a, azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; almidón de maíz, de trigo, de arroz, de patata, o de otras plantas; celulosa tal como metil celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, o carboximetilcelulosa sódica; y gomas incluyendo goma arábica y goma tragacanto; así como proteínas tal como gelatina y colágeno. Si se desea, también se pueden añadir agentes disgregantes o solubilizantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio. Las preparaciones farmacéuticas de la descripción que se pueden utilizar también oralmente son, por ejemplo, cápsulas de cierre por ajuste hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un recubrimiento tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de cierre por ajuste pueden contener relaxina mezclada con un agente de carga o aglutinantes tales como lactosa o almidones, lubricantes tales como talco o estearato de magnesio, y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos de relaxina se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicol líquido con o sin estabilizantes.

Las suspensiones acuosas descritas en esta memoria contienen relaxina en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica, y agentes dispersantes o humectantes tal como un fosfátido natural (p. ej., lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (p. ej., polioxietileno-estearato), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p. ej., heptadecaetileno oxacetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (p. ej., polioxietileno sorbitol mono-oleato), o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhidrido de hexitol (p. ej., polioxietileno sorbitán monooleato). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones se pueden ajustar en cuanto a osmolaridad.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo relaxina en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas formulaciones se pueden conservar por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables descritos en esta memoria adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua se pueden formular a partir de relaxina en mezcla con un agente dispersante, de suspensión y/o humectante, y uno o más conservantes. Los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y de agentes de suspensión adecuados están entre los descritos anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las formulaciones farmacéuticas descritas aquí también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes apropiados incluyen gomas naturales, tal como goma arábica y goma tragacanto, fosfátidos naturales, tal como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhidridos de hexitol, tal como sorbitán mono-oleato, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como polioxietileno sorbitán mono-oleato. La emulsión puede contener también agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante, un aromatizante o un agente colorante.

Administración y régimen de administración

Las formulaciones que contienen relaxina farmacéuticamente activa descrita en esta memoria se pueden administrar de cualquier modo convencionalmente aceptable incluyendo, pero sin limitarse a intravenosamente, subcutáneamente, intramuscularmente, tópicamente, y mediante inyección raquídea. La administración variará con la farmacocinética y otras propiedades de los fármacos y la salud del paciente. Las directrices generales se presentan a continuación.

La invención como se define en las reivindicaciones 1-7 reduce la dilatación del cuello uterino las mujeres proclives al parto prematuro. Se describen aquí medios para reducir el riesgo de parto prematuro y de aborto en mujeres proclives al parto prematuro o al aborto así como para aumentar la duración a término del embarazo y aumentar el peso al nacer del recién nacido en estas pacientes. La cantidad de relaxina sola o en combinación con otro agente o fármaco (p. ej., progesterona o agentes tocolítics) que sea adecuada para conseguir esto se considera la dosis terapéuticamente eficaz. La pauta posológica y las cantidades eficaces para este uso, *esto es*, el "régimen de administración" dependerá de una variedad de factores, incluyendo la etapa de embarazo, el grado de dilatación del cuello uterino pretérmino, la gravedad del parto pretérmino, la gravedad de los efectos secundarios adversos, el estado general de salud de la paciente, el estado físico de la paciente, la edad y similares. En el cálculo del régimen de administración para una paciente, también se tiene en consideración el modo de administración. La pauta posológica también debe tener en consideración la farmacocinética, *esto es*, la velocidad de absorción, biodisponibilidad, metabolismo, aclaramiento, y similares. Basándose en estos principios, se puede utilizar la relaxina para reducir la dilatación del cuello uterino en las mujeres, preferiblemente mujeres embarazadas, proclives al parto prematuro.

Los conocimientos actuales permiten al clínico determinar el régimen de administración de relaxina para cada paciente individual. Como un ejemplo ilustrativo, las directrices proporcionadas a continuación para la relaxina se pueden utilizar como guía para determinar el régimen de administración, *esto es*, la pauta posológica y los niveles de dosis, de las formulaciones que contienen relaxina farmacéuticamente activa administrada cuando se practican los métodos de la descripción. Como una directriz general, se espera que la dosis diaria de relaxina H2 humana farmacéuticamente activa (*p. ej.*, sintética, recombinante) sea típicamente una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 500 µg/kg de peso corporal de la paciente al día, y más típicamente en un intervalo de aproximadamente 1 a 500 µg/kg de peso corporal de la paciente al día. Las pacientes pueden recibir también relaxina H2 humana farmacéuticamente activa (*p. ej.*, sintética, recombinante) en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 10 a 1000 µg/kg de peso corporal de la paciente al día. En una realización, las dosis de relaxina son 10, 30, 100 y 250 µg/kg/día. En otra realización, estas dosis dan como resultado concentraciones de relaxina en suero de aproximadamente 3, 10, 30 y 75 ng/mL, respectivamente. En otra realización, la administración de relaxina se continúa para mantener una concentración de relaxina en suero de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 500 ng/ml, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 300 ng/ml, y lo más preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 75 ng/ml. En otra realización, la administración de relaxina se continúa para mantener una concentración de relaxina en suero de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 ng/ml, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 ng/ml, y lo más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 ng/ml., dependiendo de la paciente y condición. La administración de relaxina se mantiene durante un período de tiempo específico o durante tanto tiempo como sea necesario para inhibir la dilatación del cuello uterino y el parto pretérmino. Por ejemplo, la duración del tratamiento con relaxina se puede mantener en un intervalo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 96 horas dependiendo de la paciente, y repetir uno o más tratamientos opcionales según se necesite. Alternativamente, la relaxina se puede administrar durante varias semanas. Por ejemplo, se pueden utilizar bombas portátiles de perfusión para la administración subcutánea de relaxina a una mujer en riesgo de parto prematuro a lo largo de varias semanas sin requerir su estancia en el hospital.

Las administraciones únicas o múltiples de formulaciones de relaxina se pueden administrar dependiendo de la dosis y frecuencia requerida y tolerada por la mujer que está en riesgo de parto prematuro. Las formulaciones deben proporcionar una cantidad suficiente de relaxina para reducir de forma eficaz la dilatación prematura del cuello uterino. Una formulación farmacéutica típica para administración intravenosa de relaxina dependerá de la terapia específica. Por ejemplo, la relaxina se puede administrar a una paciente como monoterapia (*esto es*, con ningún otro medicamento concomitante) o en terapia de combinación con otro medicamento tal como progesterona, un agente tocolítico u otro fármaco. En particular, las dosis de relaxina administradas a una paciente pueden variar dependiendo de la edad, etapa de embarazo, tolerancia al fármaco, y medicamentos concomitantes y condiciones.

Parte experimental

Los siguientes ejemplos específicos se pretende que ilustren la descripción y no deben ser considerados como limitantes del alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo 1

Estudio clínico para evaluar la seguridad y el efecto de la relaxina humana sobre la maduración del cuello uterino

- 5 *Perspectiva del estudio clínico.* Este estudio fue diseñado con dos objetivos. El primero fue determinar la seguridad de la administración intravenosa de relaxina humana recombinante en mujeres a término durante 24 horas. El segundo objetivo fue determinar si una dosis alta de relaxina administrada por este método durante 24 horas podría madurar el cuello uterino o inducir el parto. El criterio principal de valoración de la eficacia fue el cambio desde la línea base en la puntuación de Bishop, que es una medida compuesta, bien aceptada de maduración del cuello uterino (Bishop, 1964). La puntuación tiene 5 componentes, todos los cuales contribuyen a los cambios cérvicouterinos necesarios para la salida vaginal del niño: dilatación, borramiento, situación, consistencia y posición del cuello uterino. Sorprendentemente, la relaxina no adelantó la maduración del cuello uterino ni el inicio del parto, sino que en contraste redujo la dilatación del cuello uterino en estas pacientes.
- 10 *Pacientes del estudio.* Las pacientes del estudio fueron mujeres primíparas sanas en ≥ 40 semanas de gestación que fueron admitidas en el hospital para inducción programada del parto. Los criterios de inclusión y exclusión para las pacientes del estudio se listan en la Tabla 1. Este estudio fue realizado cumpliendo los requisitos del protocolo de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), Buenas Prácticas clínicas (GCP), FDA, regulaciones locales y los procedimientos estándar de operación (SOP) de BAS Medical, Inc.'s. Los investigadores fueron responsables de obtener el consentimiento informado de cada paciente que participa en el estudio. Todos los aspectos pertinentes del estudio fueron explicados a la paciente antes de que firmara el formato de consentimiento informado. El consentimiento informado fue aprobado por los comités éticos locales y se obtuvo de la paciente antes de que cualquier actividad o tratamiento fuera asumido lo que no era parte del cuidado rutinario. Esto incluía, pero no se limitaba a, la realización de diagnóstico o procedimientos terapéuticos y la administración de la primera dosis del medicamento de estudio.
- 15
- 20

Tabla 1 Pacientes del estudio

<i>Inclusiones clave</i>
Mujeres primíparas sanas con > 40 semanas de gestación
Puntuación de Bishop < 4
Membranas intactas, presentación de vértice del feto y menos de 8 contracciones uterinas por hora
Prueba reactiva de no sufrimiento fetal
Embarazo de feto único
18 - 40 años de edad
BMI (índice de masa corporal) pre-embarazo < 29 y ganancia de peso < 18 kg durante el embarazo
<i>Exclusiones clave</i>
Hemoglobina < 8,5 gm/dL
Diagnóstico actual de hipertensión (presión arterial sistólica (SBP) sostenida > 140 mmHg o presión arterial diastólica (DBP) > 90 mmHg)
Diagnóstico de toxicosis gestacional (manifestada por náuseas, vómitos, edema y/o proteinuria)
Peso < 50 kg
Enfermedad renal maternal crónica
Enfermedad autoinmune maternal o de colágeno vascular
Diabetes pre-gestacional maternal o diabetes gestacional que requiere tratamiento con insulina
Historia de endometriosis
Signos electrocardiográficos de cualquier anomalía de conducción cardíaca
Cardiopatía maternal severa que requiere monitorización en unidad de cuidados intensivos (UCI)
Parto planificado y/o cesárea anterior, o incisión uterina clásica anterior
Placenta o vasa previa
Mala presentación del feto, incluyendo posición transversal
Cordón umbilical prolapsado
Infección activa de herpes genital
Anomalía fetal conocida
Restricción del crecimiento intrauterino (IUGR); peso por debajo del percentil 10 para la edad gestacional y cuya circunferencia abdominal es inferior al percentil 2,5

Diseño del estudio: El estudio se realizó en dos partes:

La parte A fue un estudio de escalada de dosis multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, de 18
 5 pacientes a ≥ 40 semanas de gestación y que fueron programadas para inducción. Se ensayaron dosis de 7,5, 25 y
 75 mcg/kg/día de relaxina. Se trataron las pacientes en cohortes de 6 y se asignaron aleatoriamente para recibir
 relaxina o placebo en una relación 4:2, respectivamente. La escalada de dosis hasta el siguiente nivel de dosis tuvo
 lugar una vez que se hubieron revisado los datos de seguridad.

Las pacientes se admitieron en el hospital al menos 24 horas antes de la inducción programada. Se administró
 10 relaxina o el correspondiente placebo mediante perfusión intravenosa continua durante 24 horas antes de la
 inducción. Las pacientes se monitorizaron a lo largo de la administración del medicamento de estudio en cuanto a
 presión sanguínea y ritmo cardíaco, así como para las contracciones uterinas y el inicio del parto. Se realizaron la
 prueba de no sufrimiento fetal y la monitorización del ritmo cardiaco para evaluación del bienestar fetal. Se tomaron
 15 muestras de sangre para análisis químico y hematología del suero en la línea base, a las 12 y 24 h de
 administración, y a los 2 días, 1 semana y 4 semanas después del parto. Las muestras para la evaluación de los
 niveles de relaxina en suero se tomaron en la línea base, a los 30 minutos, 1, 4, 6, 12, y 24 h de administración y se
 tomó también una muestra de sangre del cordón para la medida de relaxina. Se tomó también una muestra de la
 paciente de estudio a los 2 días después del parto. Las muestras para la medida del desarrollo de anticuerpos anti-
 20 relaxina se tomaron antes de la administración y 1 y 4 semanas después del parto. Se evaluaron los neonatos en
 cuanto a los niveles de relaxina a los 2 días y en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-relaxina a las semanas 1
 y 4.

La parte B del estudio fue un estudio de grupo paralelo multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo,
 de 50 pacientes a ≥ 40 semanas de gestación y que fueron programadas para inducción. Las pacientes se
 distribuyeron aleatoriamente en una relación 1:1 a la dosis más apropiada de relaxina determinada en la parte A o al
 25 placebo. Como en la parte A, se administró a las pacientes elegibles una perfusión intravenosa de relaxina o de
 placebo durante 24 horas antes de la inducción. Se evaluaron las pacientes y los neonatos de una manera idéntica a
 la de la parte A para todas las valoraciones.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue el cambio desde la línea base en la puntuación de Bishop, hasta
 las 6, 12 y 24 horas (o final de la administración del fármaco de estudio). Los intervalos de puntuación desde 0
 (ausencia de cualquier cambio cérvicouterino) hasta un máximo de 13, que representa un cuello uterino que está
 30 completamente dilatado (>5 cm), borrado (>80 %), ablandado, en una situación +1 o +2, y posicionado previamente
 (Bishop, 1964). Se exploraron también una serie de criterios secundarios de valoración de la eficacia: Tiempo para
 completar la dilatación; proporción de pacientes con cambio en la puntuación de Bishop > 3 ; proporción de pacientes
 con puntuación de Bishop > 5 ; proporción de pacientes con puntuación de Bishop > 8 ; tiempo para el parto activo;
 35 tiempo para el parto (vaginal o por cesárea (sección C)); frecuencia de contracciones uterinas; incidencia de
 hiperestimulación uterina que requiere tratamiento con perfusión de terbutalina o discontinuación del fármaco de
 estudio (relaxina o placebo); incidencia de parto espontáneo; tasas de cesáreas; incidencia de trazado de ritmo
 cardíaco fetal anormal; cambios desde la línea base en la presión sanguínea sistólica y diastólica; cambios desde la
 línea base en la creatinina sérica y aclaramiento previsto de creatinina determinado por la fórmula de Cockcroft-Gault.

Seguridad. Se evaluó la seguridad por medio de sucesos adversos informados y observados, examen físico y
 40 hallazgos de ECG de 12 derivaciones, medidas de los signos vitales, y los resultados de evaluaciones de laboratorio
 clínico. Se tomaron muestras de suero para análisis clínicos en la pre-administración, 12 y 24 horas después del
 comienzo de la administración, 2 días, 1 semana y 4 semanas posparto. Los signos vitales maternos incluían
 temperatura, ritmo cardíaco y presión sanguínea. Estas evaluaciones se realizaron en el cribado, pre-administración,
 45 durante la administración, 24-48 horas post-administración y a los 2 días, 1 semana y 4 semanas posparto. Las
 medidas durante las 24-48 horas después del período de administración se tomaron a las 28, 32, 36, 40, 44 y 48
 horas. Los signos vitales neonatales incluían temperatura, pulso, respiración y presión sanguínea. Todas las
 medidas de los signos vitales se hicieron en el parto, 2 días, 1 semana y 4 semanas posparto.

Se registraron los sucesos adversos en las pacientes de estudio según el tiempo de inicio, esto es, período de
 50 administración (0-24 horas), 24 horas de post-perfusión (24-48 horas) y seguimiento (> 48 horas). Los sucesos
 adversos comunicados de los fetos y los neonatos se resumieron también por grupo de tratamiento. Para los análisis
 de laboratorio (hematología, análisis químico del suero, análisis de orina), se proporcionaron los signos vitales,
 examen físico y resumen estadístico de los electrocardiogramas para la línea base y los cambios desde la línea
 base para cada tiempo programado por grupo de tratamiento. Se realizaron también análisis de medidas repetidas
 post-hoc de la presión sanguínea sistólica y diastólica.

En una paciente del grupo placebo se comunicó un suceso adverso grave, desproporción cefalopélvica. El suceso
 55 ocurrió en el período de seguimiento post-administración (> 48 horas post-administración). No se necesitó ninguna
 acción ni medicación y la paciente se recuperó. Se comunicaron graves sucesos adversos en 3 fetos. Se
 comunicaron dos sucesos en el grupo reunido de relaxina (hipoxia fetal de gravedad moderada). No se necesitó
 ninguna acción ni medicación en ningún caso y los sucesos adversos no fueron relacionados con el fármaco de

estudio. Hubo un informe de sufrimiento fetal agudo de moderada gravedad en el grupo placebo. Se administró medicación y el feto se recuperó del suceso. Se comunicaron graves sucesos adversos en 8 neonatos. uno en el grupo de dosis de 7,5 mcg/kg/día, 4 en el grupo de relaxina y 3 en el grupo placebo. Ninguno fue relacionado con el fármaco de estudio y todos los neonatos se recuperaron del suceso adverso. Estos sucesos incluyeron 2 informes de enfermedad hemolítica y un informe cada uno de asfixia neonatal severa, ganancia de peso corporal deficiente, macrostomía, hiperbilirubinemia, isquemia cerebral, falta de respiración espontánea adecuada, cardiopatía congénita, aspiración de meconio, y conjuntivitis.

Análisis estadístico. Se realizaron análisis sobre la población que se intenta tratar (ITT), que consistía en todas las pacientes aleatorias y sobre la población del protocolo Per (PP), que consistía en todas las pacientes aleatorias que recibieron el medicamento de estudio durante al menos 18 horas (75 % de cumplimiento) y se tuvieron las evaluaciones en la línea base y a las 24 horas (o final de tratamiento) de la puntuación de Bishop. Para comparaciones de eficacia, los pacientes de la parte A que recibieron la dosis activa administrada en la parte B se reunieron con las pacientes de la parte B (grupo de relaxina reunido) que son todas las pacientes placebo de las partes A y B (grupo placebo reunido).

Relaxina por ELISA. La medida de las concentraciones de relaxina en suero se basa en una técnica de inmunoensayo con enzimas utilizando placas de microtitulación de 96 pocillos recubiertas con anticuerpos de afinidad de cabra antirelaxina purificados. Se pipetearon los controles prediluidos y las muestras desconocidas en los pocillos de la placa de microtitulación y se incubaron a 2-8 °C dejando que cualquier relaxina presente se una a los anticuerpos anti-relaxina. Después de una incubación de una noche se lavaron las placas para eliminar cualquier componente del suero no reactivo. Se añadió un conjugado de afinidad de peroxidasa de conejo anti-relaxina purificado y se dejó incubar durante 3 horas a temperatura ambiente con agitación. El conjugado añadido reconoce cualquier relaxina unida. La proteína no unida y los reactivos se eliminaron mediante otra etapa de lavado seguida por la adición de un sustrato, solución de tetrametilbencidina (TMB), a los pocillos para desarrollo del color. Después de 20 minutos de incubación, se añadió una alícuota de ácido sulfúrico 2 M para detener la reacción de color y se midió la absorbancia a 450 nm (referencia 650 nm) utilizando un espectrofotómetro para placas. La intensidad del color producido era proporcional a la concentración de relaxina en la muestra. Se cuantificaron los niveles de relaxina según una curva estándar generada midiendo la relaxina recombinante purificada en una matriz de suero humana al 20 % utilizando una ecuación de ajuste de curvas de cuatro parámetros. Este ensayo tenía una sensibilidad de trabajo de 96 pg/ml. Los controles salpicados con relaxina a un nivel bajo, medio, y alto se analizaron en este ELISA que tenía una precisión entre determinaciones aceptable, que variaba de 7,21 % a 9,16 % de coeficiente de variación (CV). Este estudio se realizó cumpliendo con las Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP) de la Food and Drug Administration (FDA), regulaciones 21 CFR, Part 58.

Ensayo de anticuerpo anti-relaxina. Este ensayo se basa en la técnica de inmunoensayo ligado a enzimas utilizando placas de microtitulación de 96 pocillos recubiertas con moléculas de relaxina. Se pipetearon los controles prediluidos y las muestras desconocidas en los pocillos de la placa de microtitulación y se incubaron con agitación a temperatura ambiente dejando que cualquier anticuerpo anti-relaxina presente se una a la relaxina. Después de tres horas de incubación se lavó la placa para eliminar cualquier componente sérico no reactivo. Una especie específica de conjugado de peroxidasa de rábano anti-IgG/IgM que reconoce cualquier anticuerpo IgG o IgM se unió a la relaxina en fase sólida. La proteína no unida y los reactivos se separaron mediante otra etapa de lavado seguido por la adición de un sustrato, solución de tetrametilbencidina (TMB). Después de diez minutos de incubación, se añadió una alícuota de ácido sulfúrico 2 M y se midió la absorbancia a 450 nm (referencia 630 nm) utilizando un espectrofotómetro para placas. La intensidad del color producido era proporcional a la concentración de anticuerpos antirelaxina en la muestra. Se determinaron las muestras positivas a anticuerpos comparando la densidad óptica con una densidad óptica de corte predeterminada.

Hallazgos. Un total de 72 pacientes (22 en la parte A y 50 en la parte B), de las cuales 40 fueron tratadas con relaxina y 32 con placebo, se inscribieron en el estudio. La edad media de la población de estudio fue de 24 años (intervalo: 18 - 32 años). La mayoría de las pacientes eran caucásicas (85 %, n = 61). las pacientes presentaban una media de peso pre-embarazo de 60 kg (intervalo: 45 - 80 kg) y tenían 40 semanas de gestación. Los datos demográficos eran similares entre las pacientes distribuidas aleatoriamente a 3 niveles de dosis en la parte A y a 2 grupos de dosis en la parte B. Todas las pacientes presentaban una puntuación de Bishop < 4 tanto en la evaluación de selección como en la evaluación de pretratamiento. La puntuación media de Bishop entre todas las pacientes fue de 2,1 + 1,5 (media + SD) tanto en la selección como en la medida en la línea base pre-administración.

Parte A: Siete pacientes recibieron 7,5 µg/kg/día de relaxina y 3 pacientes recibieron placebo en la primera cohorte de la parte A. Los datos de seguridad de estas pacientes se revisaron en sistema ciego y se encontraron aceptables de forma que seis pacientes fueron distribuidas aleatoriamente a la cohorte 2 y fueron inscritas para recibir 25 mcg/kg/día de relaxina o de placebo. Una vez que se afirmó la seguridad en estas pacientes, tuvo lugar la inscripción en la tercera cohorte y a cuatro y dos pacientes se les administraron 75 mcg/kg/día de relaxina y de placebo, respectivamente. Basándose en los datos de las 22 pacientes de la parte A, se seleccionó la dosis de 75 mcg/kg/día de relaxina como la dosis para estudio en la parte B.

Parte B: Un total de 50 pacientes, igualmente distribuidas entre los grupos de 75 mcg/kg/día y de placebo, se inscribieron en este segmento del estudio. Un total de 9 de las 72 pacientes recibieron menos de 18 horas de

perfusión del fármaco de estudio. Se interrumpió la perfusión brevemente en 4 pacientes debido a problemas técnicos con el sistema de administración de bomba de perfusión y se terminó en 16 pacientes debido al inicio del parto (n=12) o ruptura de membranas (n=4). La exposición media al tratamiento en el grupo de relaxina reunido fue de 22,3 + 4,2 h (n = 29) y la exposición media al tratamiento en el grupo de placebo reunido fue de 21,4 + 6,1 h (n = 32). Las concentraciones medias en suero en la línea base en los grupos de relaxina y de placebo fueron 0,293 y 0,561 ng/mL, reflejando los niveles endógenos de relaxina. La concentración de relaxina en el grupo de relaxina aumentó rápidamente hasta un pico de 13,0 ng/mL a las 12 horas de administración, mientras que los niveles en el grupo placebo permanecían constantes. A los 2 días después del parto, las concentraciones en ambos grupos cayeron a niveles justo por encima de los niveles de detección (véase la Figura 2).

Las puntuaciones medias de Bishops en los grupos reunidos de relaxina y de placebo en la línea base y a las 6, 12, y 24 horas de tratamiento con el fármaco de estudio se representan en la Figura 3. En la línea base las puntuaciones medias de Bishops fueron 2,2 y 1,9 en los grupos reunidos de relaxina y de placebo, respectivamente. La Tabla 2 que sigue resume las puntuaciones de Bishops en la línea base y los cambios desde la línea base hasta las 6, 12 y 24 horas en los grupos reunidos de placebo y en los grupos reunidos de relaxina. Ambos grupos de tratamiento demostraron aumentos en la puntuación de Bishop desde la línea base hasta las 6, 12 y 24 horas de perfusión del fármaco de estudio. El aumento medio varió de 1,55 a 3,26 en el grupo reunido de relaxina y de 1,77 a 4,19 en el grupo de placebo.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos reunidos de relaxina y de placebo en cualquiera de los tiempos de observación. Los componentes individuales de la puntuación de Bishop fueron también similares entre los grupos reunidos de relaxina y los grupos reunidos de placebo excepto para un parámetro, la dilatación del cuello uterino.

El grupo reunido de placebo y el grupo reunido de relaxina empezaron con el mismo grado de dilatación del cuello uterino, y los cambios en la dilatación se midieron con el tiempo (Figura 4). El grupo de placebo demostró un aumento continuo en la dilatación del cuello uterino, cambiando en 1,39 cm desde la dilatación inicial hasta el punto de tiempo de 24 horas. En contraste, el grupo de relaxina presentó solamente un ligero aumento durante las primeras horas de administración de relaxina, que se niveló con el tiempo. A las 24 horas la dilatación del cuello uterino había aumentado solamente 0,69 cm desde la dilatación inicial en este grupo. Por lo tanto, la dilatación del cuello uterino fue significativamente reducida en el grupo de relaxina comparado con el grupo de placebo ($p < 0,024$ por el test t), lo que indica que la relaxina detiene la dilatación del cuello uterino. Las puntuaciones totales de Bishops en los grupos de dosis de relaxina inferiores (7,5 y 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) comprobadas en la parte A tampoco fueron diferentes de las vistas en el grupo reunido de placebo (no se muestran los datos). Los criterios secundarios de valoración relacionados con el parto se muestran en la Tabla 3. La perfusión de relaxina no afectó significativamente la incidencia ni el tiempo del parto vaginal, la incidencia del parto espontáneo o el tiempo para el inicio del parto. No hubo ningún efecto del tratamiento de relaxina sobre el ritmo cardiaco fetal.

Tabla 2 Puntuación total de Bishop - Cambio desde la línea base

Cambio desde la línea base hasta	Parámetro	75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (n = 29)	Placebo reunido	Valor P*
6 horas	N	29	30	
	Media	1,55	1,77	0,2407
	SD	2,13	1,45	
	Mediana	1,00	2,00	
	Mínimo	0	0	
	Máximo	9	4	
12 horas	N	28	28	
	Media	2,11	2,64	0,1085
	SD	2,02	1,64	
	Mediana	2,00	3,00	
	Mínimo	0	0	
	Máximo	7	7	
24 horas	N	23	26	
	Media	3,26	4,19	0,2507
	SD	2,26	1,90	
	Mediana	4,00	4,00	

Cambio desde la línea base hasta	Parámetro	75 µg/kg/día (n = 29)	Placebo reunido	Valor P*
	Mínimo	0	0	
	Máximo	7	8	
Última observación.	N	29	30	
	Media	3,59	4,03	0,4900
	SD	2,50	1,90	
	Mediana	4,00	4,00	
	Mínimo	0	0	
	Máximo	9	8	

5 Notas sobre la Tabla 2. 1) El grupo reunido de relaxina (75 µg/kg/día) combinaba las pacientes que tomaban la misma dosis de ingrediente activo en la parte A y B. El grupo reunido de placebo combinaba las pacientes que tomaban placebo en la parte A y B. 2) Las pacientes que se distribuyeron aleatoriamente en el estudio (población ITT) se incluyeron en esta tabla. 3) Las puntuaciones totales de Bishop publicadas en los CRFs se utilizaron en esta tabla. Si la puntuación total de Bishop era > 13, entonces se utilizó '13'. 4) El valor de la línea base se definió como la puntuación total de Bishop en la pre-administración. Si el valor pre-administración no estaba disponible, entonces se utilizó el valor de la selección (screening). 5) La última observación se definió como el último valor disponible después de la línea base. 6) Se calculó el cambio como visita menos línea base. *El valor P se obtuvo para evaluar la diferencia entre el grupo reunido de relaxina y el grupo reunido de placebo solamente.

10 Tabla 3 Criterios secundarios de valoración de la eficacia con respecto al parto en los grupos reunidos de relaxina y de placebo

	Relaxina	Placebo	valor p
Incidencia de partos vaginales	20/29 (69 %)	27/32 (84 %)	0,153
Tiempo para el parto vaginal (media + SD)	62 ± 40 h (n = 20)	54±29 h (n = 27)	0,644
Tiempo para el parto vaginal + cesárea (media + SD)	69 ± 40 h (n = 29)	55 ± 30 h (n = 32)	0,251
Incidencia de parto espontáneo;	12/29 (41 %)	20/32 (63 %)	0,213
Tiempo para inicio de parto activo	53 h (n = 26)	46 h (n = 32)	0,412

15 *Conclusión.* El objetivo del estudio del inventor fue determinar la seguridad de la relaxina humana recombinante cuando se administra intravenosamente a mujeres embarazadas e investigar el efecto de la relaxina humana sobre la maduración del cuello uterino. El estudio describe el primer uso de relaxina humana administrada intravenosamente para esta indicación y demuestra que a lo largo de todo el intervalo de dosificación, la relaxina no demostró efectos adversos relevantes. En contraste al efecto de la relaxina en los animales, en las mujeres embarazadas a término, la relaxina no dio como resultado un aumento de la puntuación de Bishop, la medida estándar para la maduración del cuello uterino. En cambio este estudio demuestra que la administración de relaxina redujo la velocidad de dilatación del cuello uterino en estas mujeres. Por lo tanto, se puede utilizar la relaxina para reducir la dilatación prematura del cuello uterino, lo que indica que es altamente aplicable como tratamiento para reducir el riesgo de parto prematuro o aborto.

Ejemplo 2

25 Estudio clínico para determinar la eficacia de la relaxina en mujeres en riesgo de parto prematuro

30 *Perspectiva y diseño del estudio.* Se realiza un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia de la relaxina humana para detener la dilatación del cuello uterino adicional en mujeres con dilatación del cuello uterino pretérmino. Las mujeres con esta indicación normalmente son admitidas en el hospital y se mantienen en reposo en el lecho. El estudio inscribirá a estas pacientes y les administrará relaxina por perfusión intravenosa en el hospital o utilizando bombas de perfusión para administración subcutánea, lo que no requiere hospitalización. El criterio principal de valoración de la eficacia es la extensión de tiempo desde el inicio de la dilatación prematura del cuello uterino y la administración de relaxina o placebo para el parto. Este período de tiempo se comparará entre los grupos tratados con relaxina y los grupos control y se realizará un análisis estadístico.

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> STEWART, Dennis R.
- 5 <120> MÉTODO PARA PREVENIR EL PARTO PREMATURO
 <130> 64325-2001240
 <140> PCT/US2009/044251
 10 <141> 15-05-2009
 <150> US 61/127.888
 <151> 16-05-2008
- 15 <160> 8
 <170> FastSEQ para Windows Versión 4.0
- <210> 1
 20 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
- <400> 1
 25 Asp Ser Trp Met Glu Glu Val Ile Lys Leu Cys Gly Arg Glu Leu Val
 1 5 10 15
 Arg Ala Gln Ile Ala Ile Cys Gly Met Ser Thr Trp Ser
 20 25
- <210> 2
 <211> 24
 30 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
- <220>
 <221> VARIANTE
 35 <222> (1)...(24)
 <223> Xaa = Glu o Gln
- <400> 2
 Xaa Leu Tyr Ser Ala Leu Ala Asn Lys Cys Cys His Val Gly Cys Thr
 1 5 10 15
 Lys Arg Ser Leu Ala Arg Phe Cys
 40 20
- <210> 3
 <211> 8
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia Artificial
- <220>
 <223> Secuencia de consenso de relaxina
- 50 <221> VARIANTE
 <222> (1)...(8)
 <223> Xaa = Cualquier Aminoácido
- <400> 3
 55 Arg Glu Leu Val Arg Xaa Xaa Ile
 1 5
- <210> 4
 <211> 33

ES 2 559 107 T3

- <212> PRT
<213> Secuencia Artificial
- 5 <220>
<223> Construcción sintetizada
- <221> VARIANTE
<222> 1
<223> Xaa = Ausente o Gly o un aminoácido pequeño presente o no presente en la naturaleza
- 10 <221> VARIANTE
<222> 2
<223> Xaa = Ausente o Gln o un aminoácido polar presente o no presente en la naturaleza
- 15 <221> VARIANTE
<222> 3
<223> Xaa = Ausente o Lys o un aminoácido básico presente o no presente en la naturaleza
- 20 <221> VARIANTE
<222> 4
<223> Xaa = Ausente o Gly o un aminoácido pequeño presente o no presente en la naturaleza
- 25 <221> VARIANTE
<222> 5
<223> Xaa = Ausente o Gln o Ser o un aminoácido polar presente o no presente en la naturaleza
- 30 <221> VARIANTE
<222> 6
<223> Xaa = Ausente o Val o Ala o Pro o Met o un aminoácido hidrófobo presente o no presente en la naturaleza
- <221> VARIANTE
<222> 7
<223> Xaa = Ausente o Gly o un aminoácido pequeño presente o no presente en la naturaleza
- 35 <221> VARIANTE
<222> 8
<223> Xaa = Ausente o Pro o Leu o Ala o un aminoácido presente o no presente en la naturaleza
- 40 <221> VARIANTE
<222> 9
<223> Xaa = Ausente o Pro o Gln o un aminoácido presente o no presente en la naturaleza
- 45 <221> VARIANTE
<222> 10
<223> Xaa = Ausente o Gly o un aminoácido pequeño presente o no presente en la naturaleza
- 50 <221> VARIANTE
<222> 11
<223> Xaa = Ausente o Ala o His o Glu o Asp o un aminoácido hidrófobo o pequeño o ácido presente o no presente en la naturaleza
- 55 <221> VARIANTE
<222> 12
<223> Xaa = Ausente o Ala o Pro o Gln o Ser o Arg o His o un aminoácido hidrófobo o pequeño presente o no presente en la naturaleza
- 60 <221> VARIANTE
<222> 13
<223> Xaa = Ausente o Cys o Val o un aminoácido hidrófobo presente o no presente en la naturaleza
- 65 <221> VARIANTE
<222> 14
<223> Xaa = Ausente o Arg o Lys o Gln o Pro o un aminoácido básico o polar presente o no presente en la naturaleza
- <221> VARIANTE

ES 2 559 107 T3

- <222> 15
<223> Xaa = Ausente o Arg o Gln o Ser o un aminoácido básico o polar presente o no presente en la naturaleza
- 5 <221> VARIANTE
<222> 16
<223> Xaa = Ausente o Ala o Leu o His o Gln o un aminoácido hidrófobo o pequeño presente o no presente en la naturaleza
- 10 <221> VARIANTE
<222> 17
<223> Xaa = Ausente o Tyr o un aminoácido hidrófobo o aromático presente o no presente en la naturaleza
- 15 <221> VARIANTE
<222> 18
<223> Xaa = Ausente o Ala o un aminoácido hidrófobo o pequeño presente o no presente en la naturaleza
- 20 <221> VARIANTE
<222> 19
<223> Xaa = Ausente o Ala o un aminoácido hidrófobo pequeño presente o no presente en la naturaleza
- 25 <221> VARIANTE
<222> 20
<223> Xaa = Ausente o Phe o un aminoácido hidrófobo o aromático presente o no presente en la naturaleza
- 30 <221> VARIANTE
<222> 21
<223> Xaa = Ausente o Ser o Thr o un aminoácido polar presente o no presente en la naturaleza
- 35 <221> VARIANTE
<222> 22
<223> Xaa = Ausente o Val o un aminoácido hidrófobo presente o no presente en la naturaleza
- 40 <221> VARIANTE
<222> 23
<223> Xaa = Ausente o Gly o un aminoácido hidrófobo o pequeño no presente en la naturaleza o reemplazado por una amida
- 45 <221> VARIANTE
<222> 24
<223> Xaa = Ausente o Arg o un aminoácido básico presente o no presente en la naturaleza
- 50 <221> VARIANTE
<222> 25
<223> Xaa = Ausente o Arg o un aminoácido básico presente o no presente en la naturaleza
- 55 <221> VARIANTE
<222> 26
<223> Xaa = Ala o un aminoácido hidrófobo o pequeño presente o no presente en la naturaleza
- 60 <221> VARIANTE
<222> 27
<223> Xaa = Tyr o un aminoácido hidrófobo o aromático presente o no presente en la naturaleza
- 65 <221> VARIANTE
<222> 28
<223> Xaa = Ala o un aminoácido hidrófobo o pequeño presente o no presente en la naturaleza
- <221> VARIANTE
<222> 29
<223> Xaa = Ala o un aminoácido hidrófobo o pequeño presente o no presente en la naturaleza
- <221> VARIANTE
<222> 30
<223> Xaa = Phe o un aminoácido hidrófobo presente o no presente en la naturaleza
- <221> VARIANTE

ES 2 559 107 T3

<222> 31
 <223> Xaa = Ser o Thr o un aminoácido polar presente o no presente en la naturaleza

<221> VARIANTE
 5 <222> 32
 <223> Xaa = Val o un aminoácido hidrófobo presente o no presente en la naturaleza

<221> VARIANTE
 <222> 33
 10 <223> Xaa = Ausente o Gly o un aminoácido hidrófobo o pequeño presente o no presente en la naturaleza o reemplazado por una amida

<400> 4

15 Xaa
 1 5 10 15
 Xaa
 20 25 30
 Xaa

<210> 5
 <211> 22
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 5

Gly Gln Lys Gly Gln Val Gly Pro Pro Gly Ala Ala Val Arg Arg Ala
 1 5 10 15
 Tyr Ala Ala Phe Ser Val
 20

25 <210> 6
 <211> 32
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens

<400> 6

Gly Gln Lys Gly Gln Val Gly Pro Pro Gly Ala Ala Val Arg Arg Ala
 1 5 10 15
 Tyr Ala Ala Phe Ser Val Gly Arg Arg Ala Tyr Ala Ala Phe Ser Val
 20 25 30

35 <210> 7
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40 <400> 7

Gly Gln Lys Gly Gln Val Gly Pro Pro Gly Ala Ala Cys Arg Arg Ala
 1 5 10 15
 Tyr Ala Ala Phe Ser Val Gly
 20

45 <210> 8
 <211> 262
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50 <400> 8

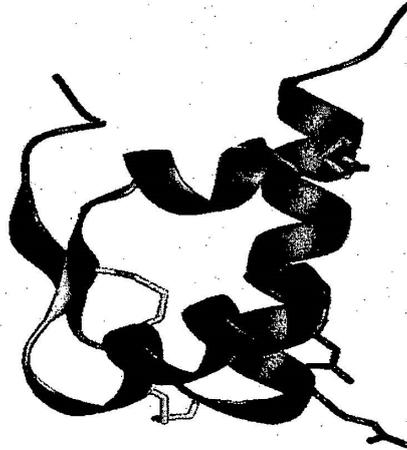
ES 2 559 107 T3

Met Ala Ala Pro Ala Leu Leu Leu Leu Ala Leu Leu Leu Pro Val Gly
 1 5 10 15
 Ala Trp Pro Gly Leu Pro Arg Arg Pro Cys Val His Cys Cys Arg Pro
 20 25 30
 Ala Trp Pro Pro Gly Pro Tyr Ala Arg Val Ser Asp Arg Asp Leu Trp
 35 40 45
 Arg Gly Asp Leu Trp Arg Gly Leu Pro Arg Val Arg Pro Thr Ile Asp
 50 55 60
 Ile Glu Ile Leu Lys Gly Glu Lys Gly Glu Ala Gly Val Arg Gly Arg
 65 70 75 80
 Ala Gly Arg Ser Gly Lys Glu Gly Pro Pro Gly Ala Arg Gly Leu Gln
 85 90 95
 Gly Arg Arg Gly Gln Lys Gly Gln Val Gly Pro Pro Gly Ala Ala Cys
 100 105 110
 Arg Arg Ala Tyr Ala Ala Phe Ser Val Gly Arg Arg Ala Tyr Ala Ala
 115 120 125
 Phe Ser Val Gly Arg Arg Glu Gly Leu His Ser Ser Asp His Phe Gln
 130 135 140
 Ala Val Pro Phe Asp Thr Glu Leu Val Asn Leu Asp Gly Ala Phe Asp
 145 150 155 160
 Leu Ala Ala Gly Arg Phe Leu Cys Thr Val Pro Gly Val Tyr Phe Leu
 165 170 175
 Ser Leu Asn Val His Thr Trp Asn Tyr Lys Glu Thr Tyr Leu His Ile
 180 185 190
 Met Leu Asn Arg Arg Pro Ala Ala Val Leu Tyr Ala Gln Pro Ser Glu
 195 200 205
 Arg Ser Val Met Gln Ala Gln Ser Leu Met Leu Leu Ala Ala Gly
 210 215 220
 Asp Ala Val Trp Val Arg Met Phe Gln Arg Asp Arg Asp Asn Ala Ile
 225 230 235 240
 Tyr Gly Glu His Gly Asp Leu Tyr Ile Thr Phe Ser Gly His Leu Val
 245 250 255
 Lys Pro Ala Ala Glu Leu
 260

REIVINDICACIONES

1. Una relaxina H2 farmacéuticamente activa para uso en un método para tratar la dilatación prematura del cuello uterino, que comprende administrar la relaxina a una mujer embarazada.
- 5 2. El uso de una relaxina H2 farmacéuticamente activa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la dilatación prematura del cuello uterino, que comprende administrar la relaxina a una mujer embarazada.
3. La relaxina H2 farmacéuticamente activa para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde la mujer embarazada experimenta síntomas seleccionados del grupo que consiste en contracciones precoces, espasmos en el abdomen inferior, dolor lumbar débil, presión en su zona pélvica, calambres estomacales, flujo vaginal, sangrado vaginal y exudado seroso vaginal.
- 10 4. La relaxina H2 farmacéuticamente activa para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, administrada en una cantidad dentro de un intervalo de aproximadamente 0,1 a 500 µg/kg de peso corporal de la paciente.
5. La relaxina H2 farmacéuticamente activa para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, administrada en una cantidad para mantener una concentración de relaxina en suero de aproximadamente 0,5 a 50 ng/ml.
- 15 6. La relaxina H2 farmacéuticamente activa para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, administrada al principio del primer trimestre, al principio del segundo trimestre o al principio del tercer trimestre de embarazo.
7. La relaxina H2 farmacéuticamente activa para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, administrada hasta el inicio del parto.

A



B

**RLX H2 Cadena B (SEQ ID NO:1)
DSWMEEVIKLCGRELVRAQIAICGMSTWS**

**RLX H2 Cadena A (SEQ ID NO:2)
XLYSALANKCCHVGCTKRSLARFC**

FIGURA 1

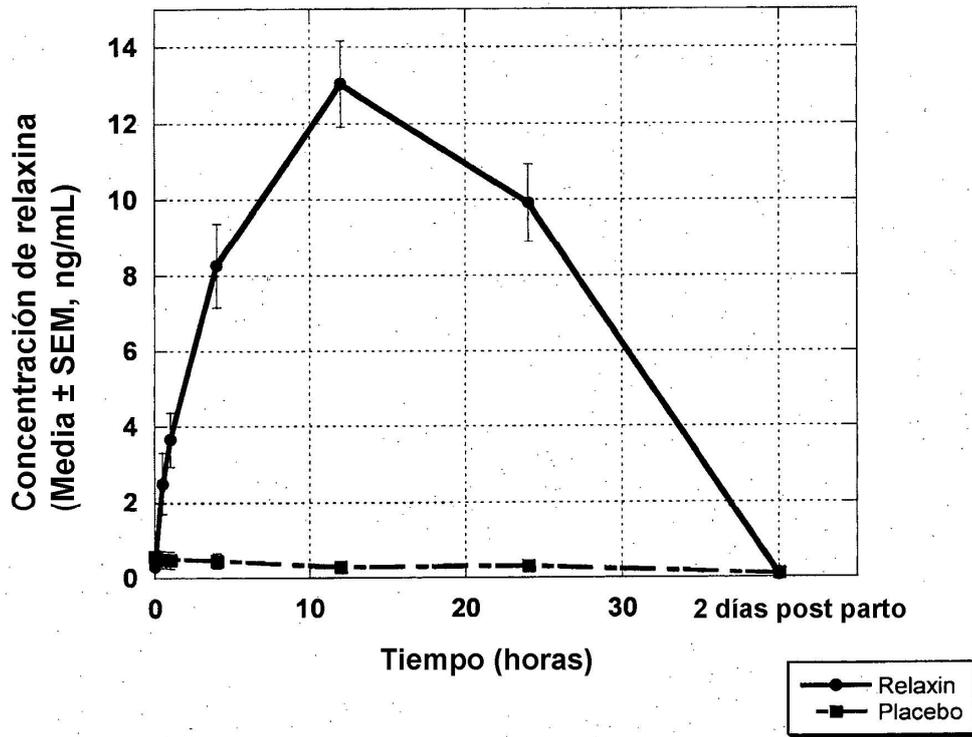


FIGURA 2

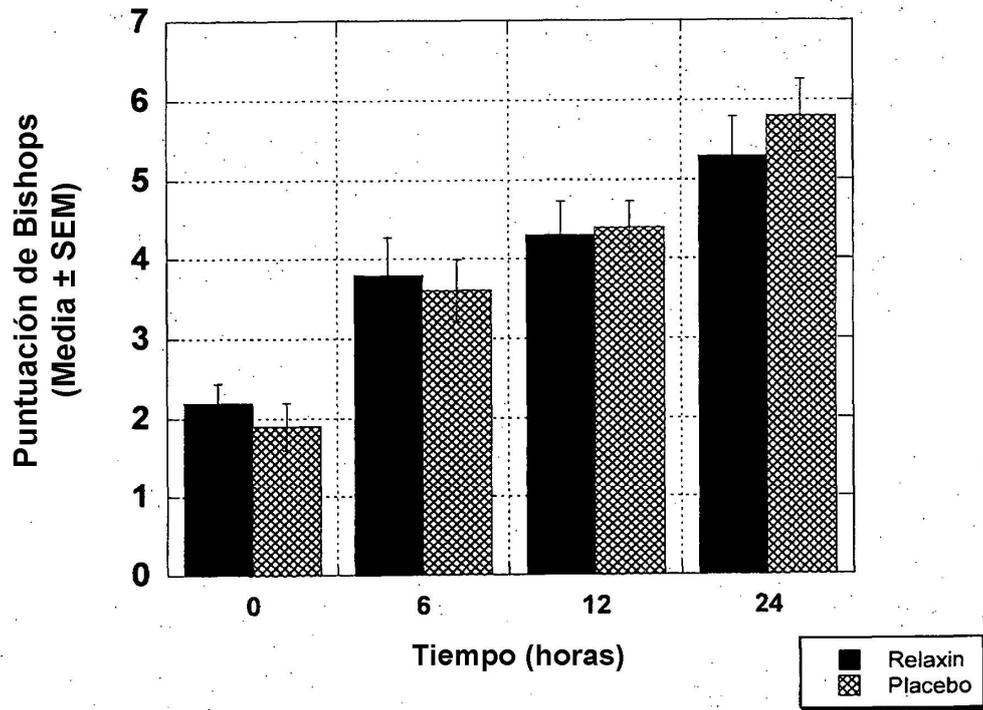


FIGURA 3

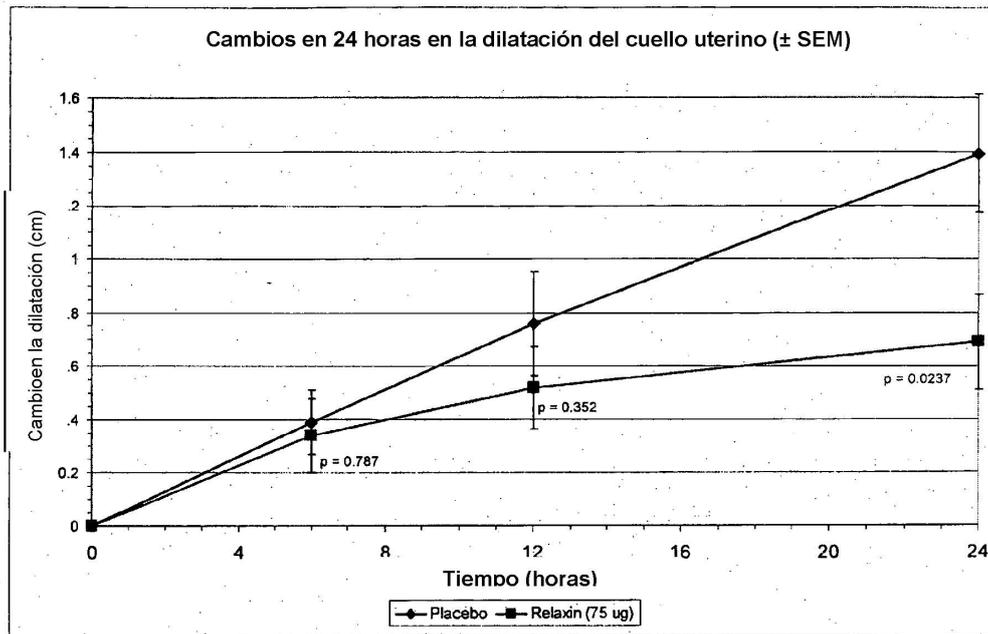


FIGURA 4