

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 796**

51 Int. Cl.:

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 38/27 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02787266 .2**

96 Fecha de presentación: **18.12.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1455814**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.2004**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden grelina no acilada para su utilización en el tratamiento de la resistencia a la insulina**

30 Prioridad:
18.12.2001 CA 2365704

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.06.2012

73 Titular/es:
**ALIZÉ PHARMA SAS
15, CHEMIN DU SAQUIN ESPACE EUROPÉEN
69130 ECULLY, FR**

72 Inventor/es:
**GHIGO, Ezio y
VAN DER LELY, Aart Jan**

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 383 796 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

Composiciones farmacéuticas que comprenden grelina no acilada para su utilización en el tratamiento de la resistencia a la insulina.

5

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevas composiciones que comprenden grelina no acilada y a sus utilizaciones terapéuticas.

Descripción de la técnica anterior

La grelina es una hormona gástrica descubierta recientemente, de 28 aminoácidos, que muestra una estructura única, con un éster n-octanoilo en su tercer residuo de serina (Kojima M. *et al.*, Nature 402(6762):656-660, 1999). Aunque se ha determinado que muchos secretagogos de la hormona del crecimiento (GH) (GHS) peptídico y no peptídico obtenidos sintéticamente son ligandos del GHS-R, se ha demostrado que la grelina es un ligando fisiológico del GHS-R. La grelina estimula fuertemente la secreción de la GH mediante su interacción con GHS-R tanto en animales no humanos como en el ser humano (Ukkola O. *et al.*, Ann. Med. 34:102-108, 2002). La actividad de liberación de GH de la grelina está mediada por la activación del GHS-R en la pituitaria y, principalmente, en el nivel hipotalámico (Kojima M. *et al.*, Nature 402(6762):656-660, 1999), probablemente mediante el incremento de la actividad de las neuronas secretoras de la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) y actuando concomitantemente como un antagonista funcional de la somatostatina (SS) (Ghigo E. *et al.*, Eur. J. Endocrinol. 136(5):445-460, 1997). Recientemente también se han propuesto otros mecanismos (Ahnfelt-Ronne I *et al.*, Endocrine 14(1):133-135, 2001). La interacción entre los diversos factores que conducen a la secreción de GH se ilustra en la fig. 1.

El GHS-R y los subtipos del mismo no se encuentran limitados a la unidad hipotálamo-pituitaria, sino que también se encuentran presentes en otros tejidos centrales y periféricos (Papotti M. *et al.*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 85(10):3803-3807, 2000) y las acciones fisiológicas de la grelina, así como las acciones de los GHS no se limitan a la secreción de GH. De hecho, la grelina estimula la secreción de hormonas lactotróficas y corticotróficas, presenta acciones orexigénicas y cardiovasculares, muestra efectos antiproliferativos en tumores del tiroides y mamarios y regula la motilidad gástrica y la secreción de ácido a través de una mediación vagal (Ukkola O. *et al.*, Ann. Med. 34:102-108, 2002).

En el ser humano, el ayuno conduce a concentraciones séricas elevadas de GH. Tradicionalmente, los cambios en la GHRH y somatostatina hipotalámicas se han considerado los mecanismos principales, los cuales inducen elevaciones de la secreción de GH durante el ayuno. Debido a que la administración de grelina en el ser humano también estimula la liberación de la GH, y las concentraciones séricas de grelina son elevadas bajo ayuno, las acciones incrementadas de la grelina podrían ser otro mecanismo por el que el ayuno resulta en la estimulación de la liberación de la GH.

Aunque la grelina probablemente regula la secreción de la GH por la pituitaria en interconexión con la GHRH y la SS, los receptores de los GHS también han sido identificados en neuronas hipotalámicas y en el tallo cerebral (Nakazato M. *et al.*, Nature 409(6817):194-198, 2001). Aparte de los potenciales efectos paracrinos, la grelina de esta manera podría proporcionar una conexión endocrina entre el estómago, el hipotálamo y la pituitaria, sugiriendo una participación en la regulación del equilibrio energético. Tschop *et al.* han demostrado que la administración periférica diaria de grelina en ratones y ratas provoca la ganancia de peso, al reducir la utilización de las grasas (Tschop M. *et al.*, Nature 407(6806):908-913, 2000). La administración intracerebroventricular de grelina generó un incremento dependiente de la dosis de la ingestión de alimento y del peso corporal. Las concentraciones séricas de grelina en la rata se incrementaron bajo ayuno y se redujeron al realimentarlos o tras la administración oral de glucosa, pero no tras la ingestión de agua. Aparentemente la grelina, además de su función en la regulación de la secreción de la GH, envía señales al hipotálamo cuando resulta necesario un incremento de la eficiencia metabólica (Tschop M. *et al.*, Nature 2000:19:407 (6806):908-913; Muller A.F. *et al.*, Clin. Endocrinol. (Oxf.) 55(4):461-467, 2001).

Toshinai *et al.* (Toshinai *et al.*, Biochemical and Biophysical Communications 281:1220-1225, 2001), titulado "Upregulation of Ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration", indican que la grelina desacilada y la grelina n-octanoilada se encuentran presentes en tejido del estómago de las ratas en una proporción de 1,3:1. Los autores de dicho documento también indican que se cree que la grelina desacilada no presenta ninguna actividad biológica y que la grelina desempeña un papel en la regulación del comportamiento de alimentación y de la homeostasis energética. La solicitud de patente internacional nº WO 01/56592, publicada el 9 de agosto de 2001 y titulada "Use of compounds for the regulation of food intake", describe la utilización de un agonista de GHS-R, tal como la grelina o un homólogo de la misma, para regular la ingestión de alimento en, por ejemplo, individuos anoréxicos.

65

Los estudios de Kojima y otros han demostrado que la grelina no acilada (UAG) no presenta afinidad para el GHS-R conocido (el receptor GHS-R1a), el cual es responsable de la liberación de la GH por la glándula pituitaria (Kojima M. *et al.*, Nature 402(6762):656-660, 1999). Lo anterior fue confirmado posteriormente por Bednarek M.A. *et al.* (Bednarek M.A. *et al.*, J. Med. Chem. 43:4370-4376, 2000), quienes demostraron que la grelina no acilada no podía ser un ligando fisiológico del receptor GHS-R1a ($IC_{50} > 10.000$ nM), debido a que sólo activa débilmente el GHS-R1a a concentraciones micromolares; es necesario un grupo acilo hidrófobo de gran tamaño en la posición 3 de la grelina para efecto biológico sobre la secreción de la GH.

La solicitud de patente PCT nº WO 01/87335A2 da a conocer métodos para inhibir selectivamente las acciones de la grelina, incluyendo aquéllas sobre la obesidad mediante la utilización de antagonistas del receptor de secretagogo de la hormona del crecimiento y reactivos neutralizadores de la grelina. Los reactivos neutralizadores de la grelina son anticuerpos, anticuerpos de una cadena, fragmentos de anticuerpos o constructos basados en anticuerpos.

Puede observarse la unión específica de grelina acilada en muchos tejidos periféricos (Papotti M. *et al.*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 85(10):3803-3807, 2000). En estos tejidos, no ha podido observarse la expresión de ARNm del receptor GHS-R1a, indicando que otros (sub)tipos de receptor de los receptores que se unen a GHS podrían ser responsables de dicha unión específica. Este nuevo receptor o receptores podría mediar en las acciones periféricas de la grelina, las cuales resultan, tal como se muestra en la presente invención, eficientemente antagonizadas por la grelina no acilada.

Resultaría muy deseable proporcionar composiciones farmacéuticas de grelina no acilada para el control glucémico en determinadas enfermedades metabólicas.

25 Sumario de la invención

Según la presente invención está previsto un agente seleccionado de entre el grupo constituido por: (a) grelina no acilada, (b) la grelina no acilada de (a) con una o más sustituciones conservadoras de aminoácidos y capaz de sustituir la grelina no acilada de (a) en el antagonismo de la acción periférica de la grelina, y (c) sales farmacéuticamente aceptables de (a) o (b), para su utilización terapéutica en el tratamiento de la resistencia a la insulina en un paciente.

El agente según la presente invención resulta adecuado para la administración por una vía seleccionada de entre el grupo constituido por las vías intravenosa, subcutánea, transdérmica, oral, bucal, sublingual, nasal y mediante inhalación.

Resulta particularmente adecuado en una forma de una composición que comprende: (a) grelina no acilada, (b) la grelina no acilada de (a) con una o más sustituciones conservadoras de aminoácidos y que puede sustituir la grelina no acilada de (a) en el antagonismo de la acción periférica de la grelina, y (c) sales farmacéuticamente aceptables de (a) o (b), en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

El agente según una forma de realización preferida de la invención resulta adecuado para la administración a una dosis de entre aproximadamente 0,001 µg/kg y 10,0 µg/kg.

Resulta particularmente adecuado para la administración en una dosis que varía entre aproximadamente 1 µg/kg y 1 mg/kg.

Según la presente invención, el agente resulta adecuado para la utilización en un paciente en estado de catabolismo severo.

Según una forma de realización de la presente invención, el agente se utiliza en terapia en el caso de que la resistencia a la insulina sea posprandial.

Según una forma de realización preferida de la invención, la grelina no acilada comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEC ID nº 1.

En la presente solicitud, los términos "grelina" y "grelina acilada" se utilizan intercambiabilmente y pretenden referirse a lo mismo.

En el contexto de la presente invención se definen a continuación los términos y expresiones siguientes.

La expresión "grelina no acilada" pretende referirse a péptidos que contienen la secuencia de aminoácidos expuesta en SEC ID nº 1. Las variaciones naturales de la grelina no acilada incluyen péptidos que contienen sustituciones, adiciones o deleciones de uno o más aminoácidos que resultan por cambios discretos en la secuencia de nucleótidos del gen codificante de la grelina o de los alelos del mismo, o debido al procesamiento alternativo del ARN transcrito. Se entiende que dichos cambios no afectan sustancialmente a las propiedades antagonistas, o

características farmacológicas y biológicas de la variante no acilada de la grelina. Dichos péptidos pueden encontrarse en forma de sales, en particular las funciones ácidas de la molécula pueden sustituirse por un derivado sal de las mismas, tal como una sal trifluoroacetato.

5 La expresión "análogo de grelina no acilada" se refiere a análogos tanto estructurales como funcionales de la grelina no acilada que pueden sustituir a la grelina no acilada en el antagonismo de las acciones periféricas de la grelina. Algunos análogos estructurales simples comprenden péptidos que muestran homología con la grelina no acilada, tal como se indica en la SEC ID nº 1 ó fragmento de la misma. Por ejemplo, se ha demostrado que una isoforma de la grelina-28 (SEC ID nº 1), la des-Gln-14-grelina (un péptido de 27 aminoácidos que presenta una modificación de la serina 3 por ácido n-octanoico), se encuentra presente en el estómago; es funcionalmente idéntica a la grelina en el aspecto de que se une a GHS-R1a con una afinidad de unión similar, induce flujos de Ca^{2+} en las células clonadas e induce la secreción de la GH con potencia similar a la grelina-28.

15 El término "homología" se refiere a la similitud entre secuencias de dos péptidos que conservan una actividad biológica equivalente. La homología puede determinarse mediante la comparación de cada posición en las secuencias alineadas. Un grado de homología entre las secuencias de aminoácidos es una función del número de aminoácidos idénticos o correspondientes en las posiciones compartidas por las secuencias, de manera que una "secuencia homóloga" se refiere a una secuencia que comparte homología y una función o actividad biológica equivalente.

20 Es conocido que la des-Gln14-grelina es un análogo estructural y un análogo funcional de la grelina; en tanto que análogo, la des-gln14-grelina no acilada potencialmente podría antagonizar los efectos de la grelina y de la des-Gln14-grelina sobre el metabolismo periférico que implica la secreción de insulina y el control glucémico.

25 Los análogos funcionales de la grelina no acilada, a pesar de su diversidad presentan la interesante propiedad común de poder sustituir por completo a la grelina no acilada en una o más actividades biológicas mostradas por la grelina no acilada. Por ejemplo, dichas actividades biológicas de la grelina no acilada pueden incluir la unión a un receptor específico, la alteración de las señales que aparecen a partir de la activación de dicho receptor y la modulación de las consecuencias funcionales de la activación de dicho receptor.

30 Los análogos funcionales de la grelina no acilada, así como aquellos de la des-Gln14-grelina no acilada, pueden producir los efectos biológicos de la grelina no acilada de antagonismo de las acciones metabólicas periféricas de la grelina, tales como efectos sobre los niveles de insulina y el control glucémico, tal como se describe en la presente solicitud; por lo tanto, dichos análogos funcionales resultarán útiles para alcanzar beneficios terapéuticos en condiciones médicas que implican estados deficientes en GH.

35 Las sustituciones conservadoras de uno o más aminoácidos en la secuencia primaria de la grelina no acilada podrían proporcionar análogos estructurales del péptido. Con el fin de derivar análogos más potentes, es habitual realizar un barrido de alaninas, sustituciones selectivas con D-aminoácidos o aminoácidos sintéticos, el truncado de la secuencia peptídica para encontrar un "núcleo funcional" del péptido y la adición covalente de moléculas para mejorar las propiedades del péptido, tales como su estabilidad en el suero, la vida media *in vivo*, la potencia, la hidrofiliidad o la hidrofobicidad y la inmunogenicidad.

40 Los métodos generales y las estrategias sintéticas utilizados para proporcionar análogos funcionales y estructurales de los péptidos se describen en publicaciones tales como "Solid phase peptide synthesis", de Stewart y Young, W.H., Freeman & Co., San Francisco, 1969, y Erickson y Merrifield, "The Proteins", vol. 2, página 255 y siguientes (editor Neurath y Hill), Academic Press, New York, 1976.

50 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra las interacciones entre los diversos factores que conducen a la secreción de la GH.

La figura 2 ilustra la concentración de glucosa durante el tiempo en ausencia y en presencia del antagonista del receptor de GH pregvisomant tras la administración de GHRP-6.

55 La figura 2B ilustra la concentración de insulina durante el tiempo en ausencia y en presencia del antagonista del receptor de GH pregvisomant tras la administración de GHRP-6.

60 La figura 3 ilustra las concentraciones séricas de grelina y de GH (línea continua: niveles de grelina; línea discontinua: niveles de GH) durante el ayuno de tres días y tras la inyección de un bolo de GHRP-6 el día 4.

La figura 4A ilustra las variaciones de la insulina durante el tiempo en un paciente que había recibido una única administración intravenosa de grelina humana (círculos negros) o placebo (círculos blancos).

65 La figura 5A ilustra el nivel de insulina durante el tiempo en un paciente en el que se había administrado grelina, desoct-grelina o grelina y desoct-grelina, y

la figura 5B ilustra el nivel de glucosa durante el tiempo en un paciente en el que se había administrado grelina, desoct-grelina o grelina y desoct-grelina.

5 **Descripción detallada de la invención**

Según la presente invención están previstas unas composiciones farmacéuticas para la utilización terapéutica en el tratamiento de la resistencia a la insulina en un paciente, que actúan sobre los niveles de insulina y la glucemia en las enfermedades metabólicas.

10 Recientemente se ha demostrado que el secretagogo de la hormona del crecimiento, GHRP-6, presenta acciones directas y no dependientes de la GH sobre el metabolismo (Muller A.F. *et al.*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 86(2):590-593, 2001). En la presente solicitud se demuestra que, en seres humanos normales, la administración preprandial de GH (1 µg/kg i.v.) induce un incremento posprandial de los niveles séricos de glucosa, pero sólo en presencia del antagonista del receptor de GH pegvisomant (fig. 2, panel izquierdo).

15 Además, esto es acompañado por un incremento drástico de las concentraciones séricas de insulina (lo que indica resistencia a la insulina, fig. 2A) y por una rápida caída de los ácidos grasos libres. Estos cambios mediados por el GHS indican que, al reducir la bioactividad de la GH (tal como se observa en los individuos obesos y diabéticos de edad avanzada con deficiencia en GH), el GHS puede inducir potentes cambios en el control metabólico, los cuales son característicos del "síndrome metabólico X". Debido a que en el presente estudio se ha bloqueado la acción de la GH con pegvisomant, dichos cambios metabólicos mediados por el GHS sobre el "eje gastro-entero-hepático" deben ser directos y no mediados por la pituitaria. En apoyo de esta hipótesis, la administración diaria de grelina en roedores durante sólo unos cuantos días en efecto indujo un estado obeso, indicando nuevamente que estos efectos mediados por el GHS sobre el metabolismo son potentes y clínicamente relevantes.

20 Los datos presentados en la presente solicitud indican que los efectos mediados por el GHS participan en la inducción de las alteraciones metabólicas, así como en los cambios posteriores de la composición corporal, los cuales son característicos del síndrome de resistencia a la insulina (síndrome metabólico), tal como se observa en la deficiencia de GH, pero también durante el envejecimiento normal, la obesidad y la diabetes.

30 Con el fin de entender los ritmos diurnos de la grelina y de la secreción de la GH durante el ayuno, se llevó a cabo un estudio con 10 voluntarios humanos sanos de índice de masa corporal normal. La figura 3 muestra las concentraciones séricas de grelina y de GH (línea continua: niveles de grelina; línea discontinua: niveles de GH) durante el ayuno durante tres días y tras la inyección de un bolo de GHRP-6 el día 4. El ayuno induce rápidamente un ritmo diurno de la grelina al que sigue un ritmo similar de la GH. La administración de 1 µg/kg de GHRP-6 el tercer día de ayuno atenuó los niveles pico de grelina por la tarde. Esto demuestra claramente que el ayuno induce un ritmo diurno agudo y claro de las concentraciones sistémicas de grelina que no se observa en el estado alimentado. Tras estos cambios de los niveles séricos de grelina durante el ayuno se produce cambios similares de las concentraciones séricas de la GH, indicando que la grelina es la fuerza impulsora detrás del incremento de la secreción de GH durante el ayuno. Este fenómeno no puede explicarse por los cambios en los niveles de insulina, de glucosa o de ácidos grasos libres. De esta manera, aparentemente los efectos metabólicos de la grelina son diferentes de sus efectos sobre la secreción de GH.

45 Mediante la utilización del antagonista del receptor de GH pegvisomant se ha obtenido evidencia indirecta de que dichos cambios de los niveles séricos de grelina no se encuentran regulados por el receptor de la GH. Finalmente se ha demostrado que la administración del GHS sintético GHRP-6 provoca una reducción de los niveles pico de grelina, pero que este efecto únicamente se observa tras varias horas, lo que indica la existencia de un sistema de retroalimentación de bucle largo de los GHS sobre la secreción de la grelina.

50 Con el fin de dilucidar cuáles son los efectos metabólicos de la grelina, se llevó a cabo un estudio con 11 voluntarios varones jóvenes y sanos en los que se midieron los niveles de glucosa y de insulina tras una única administración intravenosa de grelina humana (1,0 µg/kg i.v. en 0') o de un placebo. La fig. 4 muestra que la grelina provocó una reducción aguda de la insulina [media de Δ(insulina) (± SEM)] (panel superior) y la elevación de la glucosa [media de Δ(glucosa) (± SEM)] (panel inferior) (círculos negros: grelina; círculos blancos: placebo). Estos datos demuestran claramente que la grelina presenta efectos nítidos e inmediatos sobre la glucosa y la insulina, dos importantes determinantes del metabolismo en el ser humano (Broglia F. *et al.*, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 86(10):5083-5086, 2001).

60 De esta manera, los datos de los que se informa en la presente solicitud indican que la grelina presenta importantes acciones fisiológicas, no sólo sobre la secreción de la GH sino también sobre la modificación de las concentraciones de glucosa y de insulina en seres vivos (seres humanos o animales).

65 La grelina aparentemente presenta una función en el control de no sólo la secreción de la GH sino también en la respuesta metabólica al ayuno a través de la modulación de la secreción de la insulina y del metabolismo de la glucosa.

5 En un análisis de un estudio con voluntarios humanos normales (n=6), inesperadamente se observó que la administración de grelina no acilada (1 µg/kg i.v. en 0 min.) evitaba totalmente el incremento inducido por grelina (1 µg/kg i.v. en 0 min.) de los niveles de glucosa y la reducción de los niveles de la insulina. Los lotes de grelina no acilada utilizados en este estudio presentaban las especificaciones siguientes: sal trifluoroacetato de grelina no acilada, pureza al 95,1% según la HPLC, masa: 3.244,7 amu, y el péptido presentaba la composición de aminoácidos representada por la secuencia listada en SEC ID nº 1.

10 Las figuras 5A-5B muestran los niveles medios (± SEM) de Δ(insulina) (panel superior) y de Δ(glucosa) (panel inferior) tras una única administración intravenosa de grelina acilada humana (1,0 µg/kg i.v. en 0'), de grelina desacilada humana (1,0 µg/kg i.v. en 0') o tras la coadministración de ambos. De esta manera, aparentemente la grelina no acilada actúa como antagonista funcional de las acciones periféricas de la grelina. Este último resultado resultó sorprendente e inesperado, ya que anteriormente no se había demostrado que la grelina no acilada antagonizara o inhibiera los efectos biológicos de la grelina acilada. La mayoría de las acciones de la grelina, especialmente sobre la secreción de la GH, se cree que se encuentran mediadas por el receptor GHS-R1a, para el que la grelina no acilada presenta poca afinidad. De hecho, hasta el momento se ha considerado que la grelina no acilada es un péptido sin ninguna actividad biológica.

20 Por lo tanto, en la presente invención se ha demostrado que la grelina no acilada actúa como un antagonista funcional, inhibiendo importantes acciones periféricas de la grelina acilada sobre dos parámetros cruciales del metabolismo: la insulina y la glucosa. Para proporcionar beneficios terapéuticos a pacientes en diversos estados de resistencia a la insulina, preferentemente aquellos asociados a una baja actividad de la GH o a una secreción incrementada de la grelina activada, o a ambos, puede administrarse grelina no acilada (NH₂-Gly-Ser-Ser-Phe-Leu-Ser-Pro-Glu-His-Gln-Arg-Val-Gln-Gln-Arg-Lys-Glu-Ser-Lys-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys-Leu-Gln-Pro-Arg: SEC ID nº 1) o un análogo de la misma, en una composición farmacéutica por vía intravenosa, subcutánea, transdérmica, oral o mediante inhalación. La preparación de composiciones farmacéuticas que resultan adecuadas para la administración intravenosa, subcutánea, transdérmica, oral, bucal, sublingual y pulmonar es conocida por el experto en la materia.

30 Se entiende que los datos de los que se informa en la presente memoria se proporcionan únicamente a título ilustrativo de la invención y no deben considerarse como limitativos de la misma.

35 Aunque se ha descrito la invención haciendo referencia a las formas de realización específicas de la misma, debe apreciarse que pueden realizarse modificaciones adicionales y que la presente solicitud pretende comprender cualquier variación, uso o adaptación de la invención siguiendo de manera general los principios de la misma, y que comprende dichas modificaciones respecto de la presente exposición, llevadas a cabo según la práctica conocida o rutinaria de la materia a la que se refiere la invención y que pueden aplicarse a las características esenciales descritas anteriormente en la presente memoria, y según el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

40 **Listado de secuencias**

<110> Ghigo, Enzo
Van der Lely, Aart
Theratechnologies Inc.

45 <120> Composiciones farmacéuticas que comprenden grelina no acilada y sus utilidades terapéuticas

<130> 12411-27PCT

50 <150> CA 2.365.704

<151> 2001-12-18

<160> 1

55 <170> FastSeq para Windows versión 4.0

<210> 1

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

60

<220>

<223> grelina no acilada

65 <400> 1

Gly Ser Ser Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys
1 5 10 15
Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala Lys Leu Gln Pro Arg
 20 25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Agente seleccionado de entre el grupo constituido por: (a) grelina no acilada, (b) grelina no acilada de (a) que presenta una o más sustituciones conservadoras de aminoácidos y que puede sustituir la grelina no acilada de (a) en el antagonismo de la acción periférica de la grelina, y (c) sales farmacéuticamente aceptables de (a) o (b), para su utilización en la terapia para el tratamiento de la resistencia a la insulina en un paciente.
- 10 2. Agente para su utilización según la reivindicación 1, en el que el paciente se encuentra en catabolismo severo.
3. Agente para su utilización según la reivindicación 2, en el que dicho agente resulta apto para la administración por una vía seleccionada de entre el grupo constituido por intravenosa, subcutánea, transdérmica, oral, bucal, sublingual, nasal y mediante inhalación.
- 15 4. Agente para su utilización según la reivindicación 2 ó 3, en el que dicho agente resulta apto para la administración en una dosis que varía entre aproximadamente 0,001 µg/kg y 10,0 µg/kg.
- 20 5. Agente para su utilización según la reivindicación 2 ó 3, en el que dicho agente resulta apto para la administración en una dosis que varía entre aproximadamente 1 µg/kg y 1 mg/kg.
6. Agente para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la resistencia a la insulina es posprandial.
- 25 7. Agente para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la grelina no acilada presenta la secuencia de aminoácidos expuesta en SEC ID nº 1.

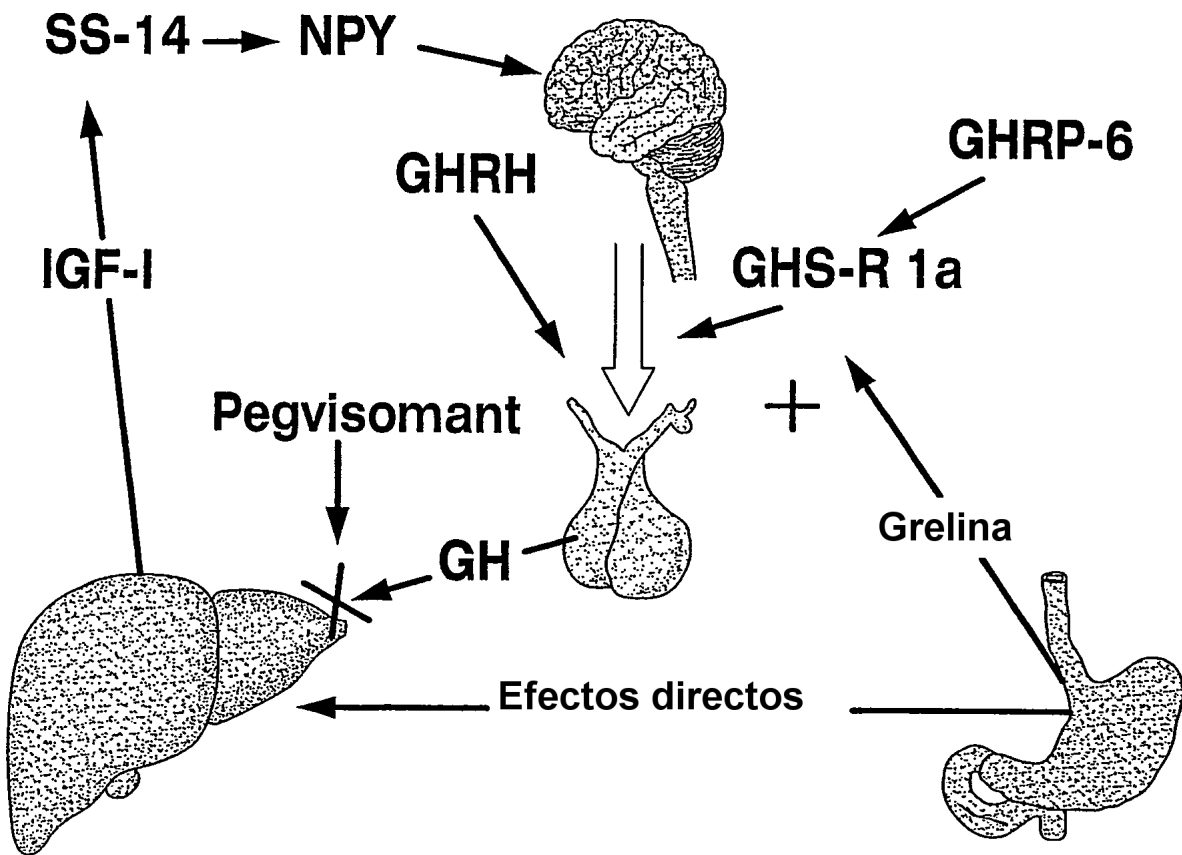


FIG. 1

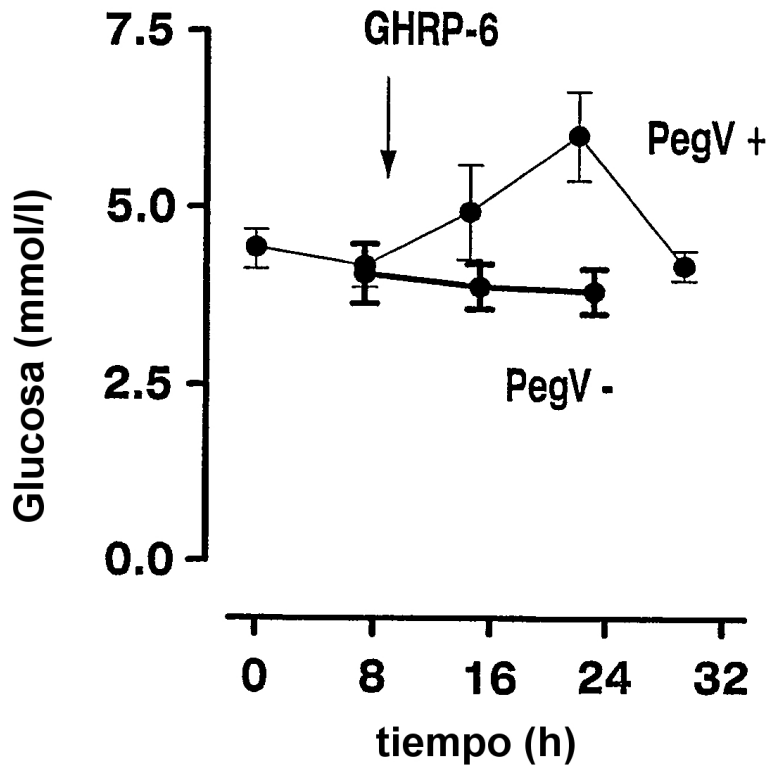


FIG. 2A

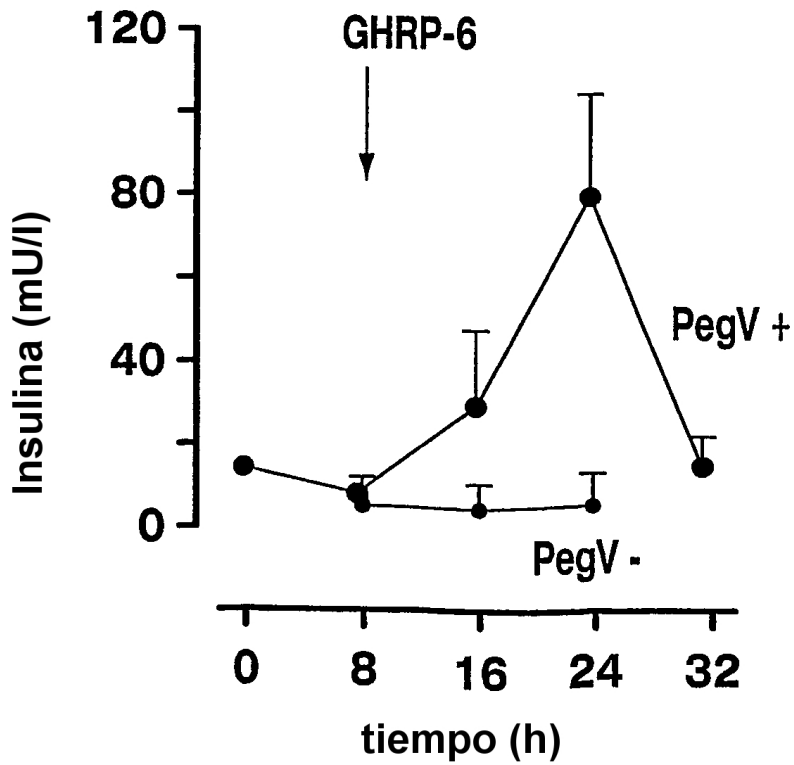


FIG. 2B

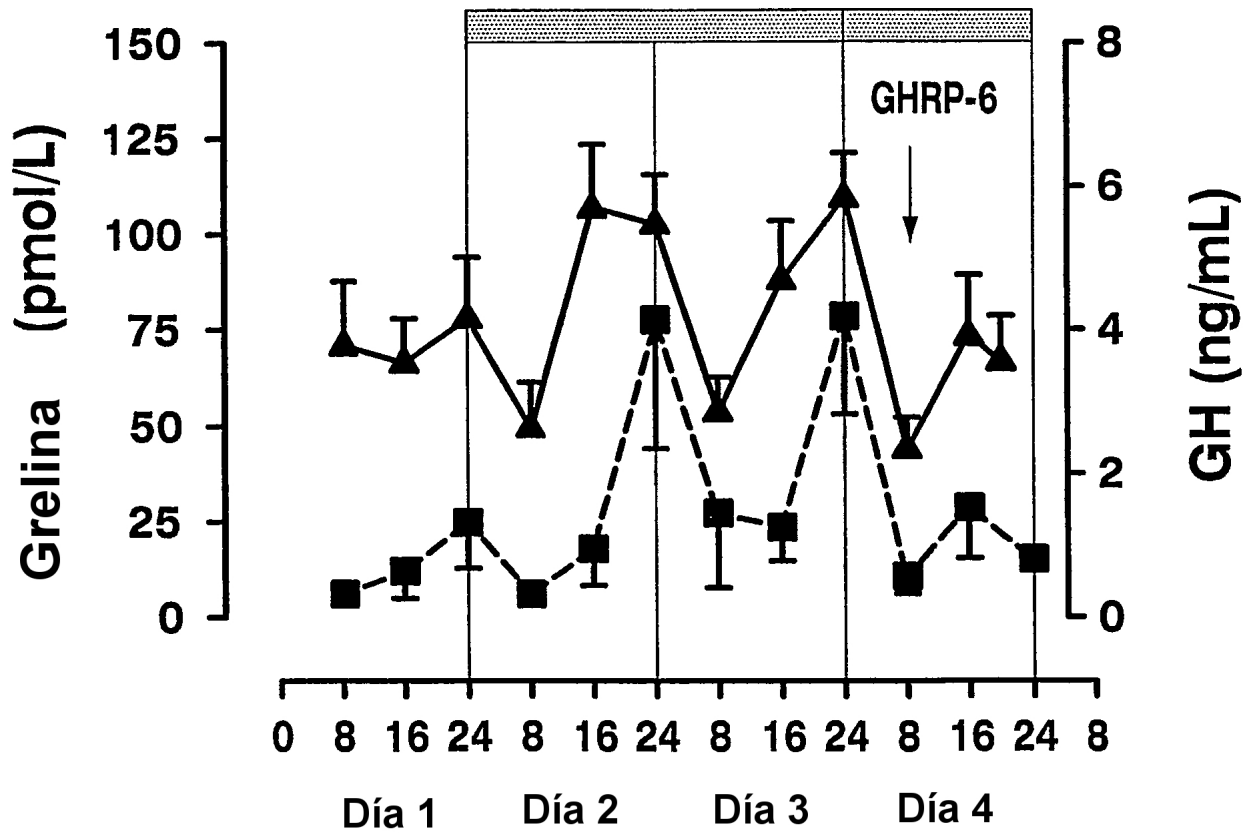


FIG. 3

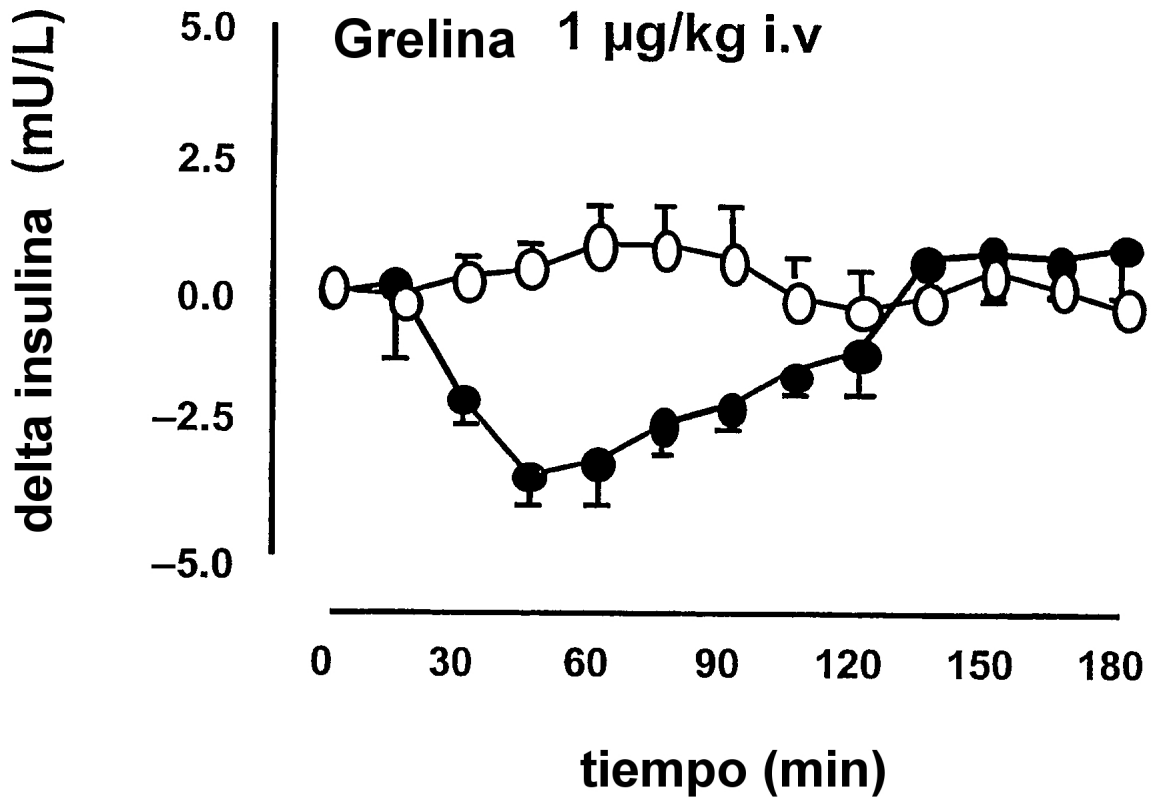


FIG. 4A

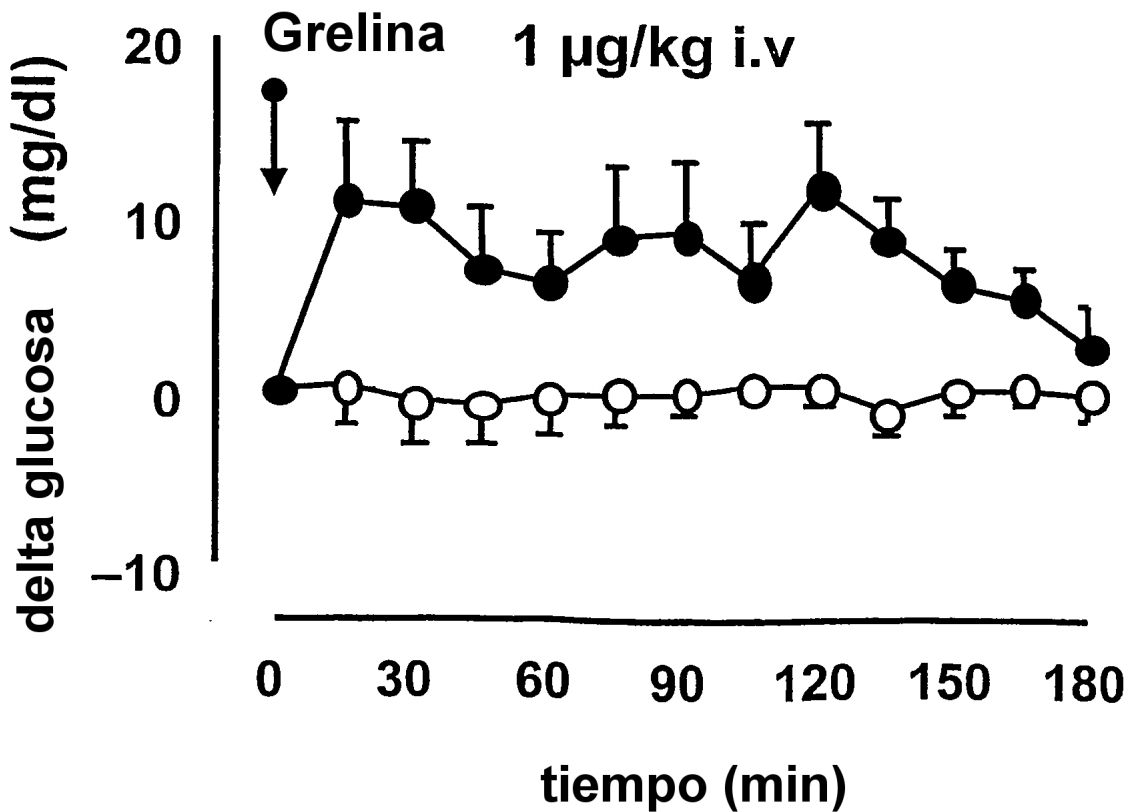


FIG. 4B

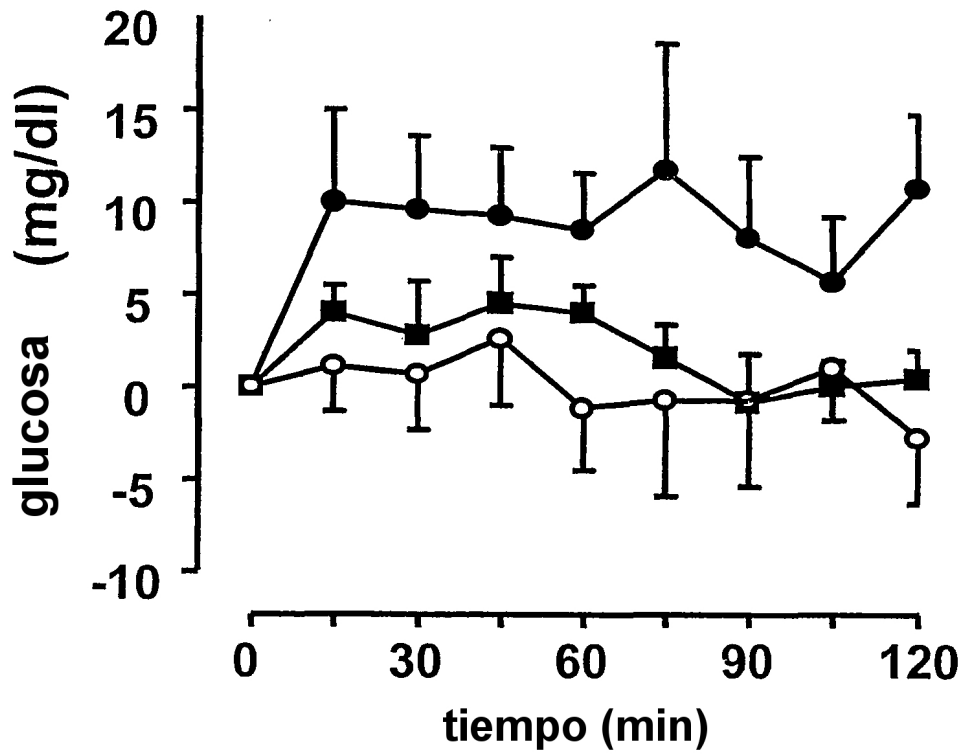


FIG. 5A

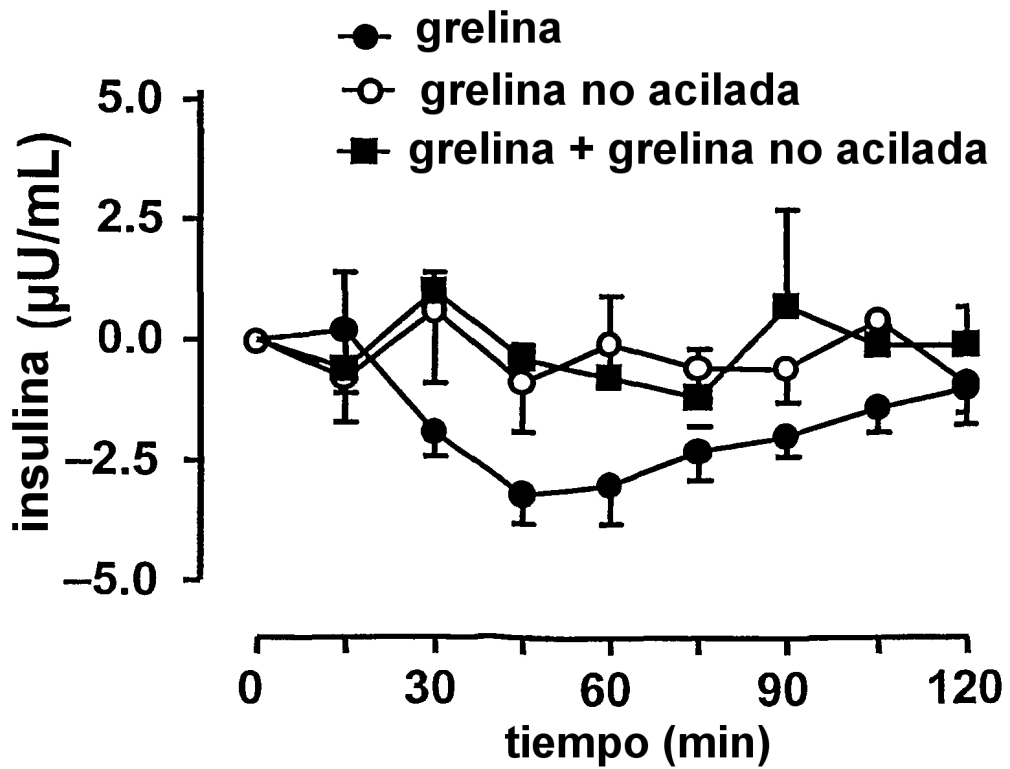


FIG. 5B