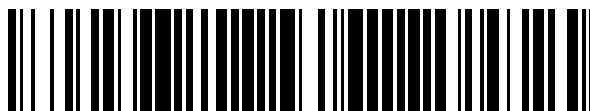


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 747**

51 Int. Cl.:
A61K 38/22 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08725173 .2**
96 Fecha de presentación: **04.02.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2120985**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **Péptidos FN-38 para su uso en el tratamiento de desórdenes psicóticos y de ansiedad**

30 Prioridad:
05.02.2007 US 899782 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.10.2012

73 Titular/es:
**AMYLIN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
9360 TOWNE CENTRE DRIVE
SAN DIEGO, CA 92121, US**

72 Inventor/es:
**LAUGERO, KEVIN D.;
HANLEY, MICHAEL R.;
MACK, CHRISTINE M.;
PARKES, DAVID G. y
MCGONIGLE, PAUL**

74 Agente/Representante:
ARIAS SANZ, Juan

ES 2 389 747 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

Péptidos FN-38 para su uso en el tratamiento de desórdenes psicóticos y de ansiedad

CAMPO TÉCNICO

5 Este documento se enmarca dentro del campo de la medicina, en particular dentro del campo de la psicología y de la psiquiatría, así como también de la sanidad, la alimentación y la nutrición.

ANTECEDENTES

10 Las enfermedades y trastornos psiquiátricos (también conocidos como enfermedades y trastornos mentales) se describen en recursos como el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV) de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría (APA). Las categorías generales de trastornos mentales incluyen, aunque sin limitación, trastornos del humor, ansiedad, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastornos asociados con el consumo de sustancias, trastornos del sueño, trastornos somatoformes y trastornos alimenticios. Algunos ejemplos
15 de trastornos del humor incluyen la bipolaridad y la depresión. Otras condiciones que se enmarcan dentro de la categoría más general de los trastornos anteriormente descritos se puede encontrar en el DSM-IV, que se ha incorporado al presente mediante referencias en su totalidad y a todos los efectos. Se trata de enfermedades debilitantes que afectan a millones de personas e implican costes astronómicos, en términos de tratamiento, pérdida de productividad y peaje emocional.

20 En 2001, el Instituto Nacional de Salud Mental estadounidense publicó un resumen de estadísticas en las que se describe la prevalencia de los trastornos mentales en los Estados Unidos. En el informe, se calcula que el 22,1% de los estadounidenses mayores de 18 años padecen un trastorno mental diagnosticable en un determinado año (Reiger *et al*, 1993, *Archives of General Psychiatry* 50:85-94). Aplicando esto al Censo de los Estados Unidos de
25 1998, la cifra de personas afectadas resultante sería de 44,3 millones.

30 Los trastornos depresivos pueden incluir, entre otras enfermedades, trastornos depresivos graves, trastornos distímicos y trastornos bipolares. Aproximadamente entre el 9 y el 9,5% de la población estadounidense mayor de 18 años padece una condición depresiva. Se ha documentado que el coste directo de los trastornos depresivos asciende a unos 80.000 millones USD, de los que dos tercios son soportados por las empresas. Los costes indirectos asociados a los trastornos depresivos, como la pérdida de productividad, son más difíciles de calcular, debido a eventos como el «presentismo», que se describe como la situación en la que las personas acuden al puesto de trabajo aunque con una capacidad limitada para producir o participar (Durso, *Employee Benefit News*, diciembre de 2004).

35 Otra condición psiquiátrica son los trastornos de ansiedad. Estos trastornos pueden incluir trastornos de pánico, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de estrés postraumático, trastornos de ansiedad generalizada y fobias. Aproximadamente 19,1 millones de estadounidenses adultos de entre 18 y 54 años (un 13,3% de la población perteneciente a este grupo de edades en un determinado año) padecen un trastorno de ansiedad.

40 Otra condición psiquiátrica frecuente son los trastornos alimenticios. Hay tres tipos principales: anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y trastornos de la alimentación compulsiva. Estas condiciones psiquiátricas suelen estar asociadas con nociones percibidas con respecto a la imagen del cuerpo y suelen ser independientes del peso o del índice de masa corporal real. Se ha calculado que la mortalidad de los pacientes de anorexia alcanza el 0,56% al año, o aproximadamente el 5,6% por década, lo que representa una cifra 12 veces superior al índice de mortandad anual asociado a todas las causas de muerte existentes entre las mujeres de 15-24 años en la población general (Sullivan, 1995, *American Journal of Psychiatry* 152:1073-1074). Cabe señalar que las enfermedades psiquiátricas normalmente se presentan con elementos de otros trastornos psiquiátricos.

45 Otra condición psiquiátrica es la esquizofrenia. En un determinado año, más de dos millones de personas reciben un diagnóstico clínico de esquizofrenia y la prevalencia de esta enfermedad a lo largo de la vida es aproximadamente del 1% de la población estadounidense. La esquizofrenia es una enfermedad crónica y debilitante en la que alrededor del 75% de los pacientes jamás consiguen una recuperación completa. El tratamiento de la esquizofrenia con las nuevas medicaciones antipsicóticas (atípicas) por lo general conlleva el efecto secundario de un aumento de peso y una posible diabetes.

50 Entre los diversos tipos de esquizofrenia se incluye la esquizofrenia paranoide. Estas personas son muy desconfiadas con los demás y a menudo su conducta se ve marcada por fuertes ideas de persecución. Las alucinaciones y, más frecuentemente, los delirios o paranoias son una parte importante y común de la enfermedad.
55 Las personas con una esquizofrenia desorganizada (esquizofrenia hebefrénica) presentan incoherencia verbal y pueden tener estados de ánimo y emociones que no son apropiados para la situación. Por lo general, los pacientes con esquizofrenia desorganizada no padecen alucinaciones. La esquizofrenia catatónica describe la situación en la

que una persona es extremadamente introvertida, negativa y aislada, y presenta marcados trastornos psicomotores. La esquizofrenia residual describe la situación en la que una persona no padece en el momento presente delirios, alucinaciones ni una conducta o un discurso desorganizado, pero carece de motivación e interés en la vida cotidiana. El trastorno esquizoafectivo describe la situación en la que una persona presenta síntomas de esquizofrenia y trastornos del humor, como depresión profunda, manía bipolar o manía mixta. La esquizofrenia indiferenciada describe una situación en la que las condiciones satisfacen los criterios generales de diagnóstico de la esquizofrenia, pero no se ajusta a ninguno de los mencionados subtipos o existen características de más de uno de los subtipos, sin un predominio claro de un conjunto determinado de características de diagnóstico.

Las enfermedades y trastornos psiquiátricos se pueden encontrar en cualquier grupo de edad. Por consiguiente, estos trastornos se pueden dar en adultos jóvenes y adultos (definidos en el presente como aquellas personas de 65 años o menos), así como bebés, niños, adolescentes y personas mayores (definidos en el presente como aquellas personas de más de 65 años). De hecho, determinados segmentos de la población pueden ser particularmente propensos a padecer una condición, como es el caso de los trastornos alimenticios en los adolescentes y adultos jóvenes. Las personas mayores pueden ser particularmente propensas a condiciones como la depresión.

Los tratamientos actuales incluyen la terapia conductual y psicosocial, terapia electroconvulsiva y/o medicación. Una forma común de tratamiento para las enfermedades psiquiátricas, o al menos un componente del tratamiento, es la administración de medicación. Sigue existiendo una necesidad de medicaciones y moléculas nuevas y/o mejoradas para el tratamiento de las enfermedades y los trastornos psiquiátricos. Por otra parte, se necesitan moléculas para tratar de forma efectiva a los pacientes resistentes a las medicaciones actuales, para tratar de forma efectiva las enfermedades o los trastornos psiquiátricos sin los efectos secundarios indeseados de las medicaciones actuales, con una aparición más rápida de la acción terapéutica y/o una mejora de las comorbidades físicas (como la diabetes, el dolor o el aumento de peso) a menudo presentes en las enfermedades psiquiátricas y que dificultan su tratamiento.

RESUMEN

En un primer aspecto, según las reivindicaciones se proporciona un péptido FN38 que tiene al menos un 80% de identidad de la secuencia con el péptido de la SEC. ID. Nº: 5, en una cantidad terapéuticamente efectiva para el tratamiento de un trastorno psicótico o un trastorno de ansiedad. En determinadas realizaciones, el trastorno de ansiedad es un trastorno obsesivo-compulsivo. En la presentación, los péptidos FN-38 se utiliza para tratar la condición psiquiátrica subyacente de un trastorno alimenticio.

En otro aspecto, los péptidos FN-38 proporcionados en el presente se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva, en combinación con un tratamiento convencional para los trastornos psiquiátricos, a un sujeto que los necesita. En determinadas realizaciones, la combinación incluye la administración de terapia electroconvulsiva (ECT). La combinación incluye la administración de al menos una medicación diferente para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno psiquiátrico. En otras realizaciones, esas otras medicaciones o medicaciones diferentes para el tratamiento de una enfermedad o trastorno psiquiátrico son uno o más antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamino oxidasa (MAOI), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (SNRI) o medicaciones antipsicóticas de segunda generación (SGA). En la presentación, la combinación incluye la administración de una amilina o sus agonistas, análogos o derivados, que sería al menos esa medicación o medicaciones diferentes para el tratamiento de una enfermedad o trastorno psiquiátrico. En algunas realizaciones, esa medicación o medicaciones diferentes para el tratamiento de una enfermedad o trastorno psiquiátrico no es una amilina ni sus agonistas, análogos o derivados.

En la presentación, los péptidos FN-38 proporcionados en el presente se utilizan para el tratamiento de un efecto secundario no deseado de otra medicación psiquiátrica, consistente en la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del péptido FN-38 a un sujeto que lo necesita. En determinadas presentaciones, el efecto secundario no deseado de la otra medicación psiquiátrica es el aumento de peso. En otra presentación, el efecto secundario no deseado de la otra medicación psiquiátrica es la diabetes.

En otra presentación, los péptidos FN-38 proporcionados se utilizan para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico en un sujeto que desea o necesita el tratamiento, consistente en la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del péptido FN-38 al sujeto. En determinadas presentaciones, el sujeto padece sobrepeso. En otras presentaciones, el sujeto es obeso. En otras realizaciones, el sujeto es delgado, no tiene sobrepeso ni es obeso. En otras presentaciones, el sujeto tiene una condición metabólica. En otras presentaciones más, el sujeto padece diabetes, síndrome metabólico, tolerancia a la glucosa reducida o resistencia a la insulina.

En otro aspecto, los péptidos FN-38 proporcionados se utilizan en el tratamiento de un trastorno psicótico o de ansiedad, consistente en la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del péptido FN-38 que modula las vías conductuales a través de sus acciones moduladoras sobre las funciones o vías metabólicas. En determinadas realizaciones, la vía conductual es la vía 5HT_{1A} o cualquier vía que comprenda el sistema serotoninérgico. En determinadas realizaciones, la vía conductual responde al estrés.

En otro aspecto, la invención prevé el uso de los péptidos FN-38 en la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de los efectos secundarios no deseados de otra medicación psiquiátrica, como por ejemplo, aunque sin limitación, una SGA. Por otra parte, la presentación contempla el uso de un péptido FN-38 descrito en el presente para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de enfermedades y trastornos psiquiátricos, donde, en determinadas presentaciones, el trastorno psiquiátrico es un trastorno de ansiedad, esquizofrenia u otro trastorno psicótico.

BREVES DESCRIPCIONES DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 ilustra el efecto del FN-38 (SEC. ID. N°: 5) y los agentes de control sobre la hipertermia inducida por estrés en ratones, tal y como se describe en el Ejemplo 2. Leyenda: Agua (blanco); Buspirona, 15 mg/kg (rayado); FN-38 (negro).

[0019] La FIG. 2 ilustra el efecto del FN-38 (SEC. ID. N°: 5) y los agentes de control sobre el enterramiento de esferas, tal y como se describe en el Ejemplo 2. Leyenda: Agua (blanco); Clordiazepóxido (CDP) (rayado); FN-38 (negro).

La FIG. 3 ilustra el efecto del FN-38 (SEC. ID. N°: 5) y los agentes de control sobre la locomoción inducida por fenciclidina (PCP), tal y como se describe en el Ejemplo 2. Leyenda (contenidos de la inyección inicial-posterior): Agua-agua (rombos); Agua-PCP (cuadrados); FN-38-PCP (triángulos).

La FIG. 4 ilustra el efecto de 10 mg/kg de FN-38 (SEC. ID. N°: 5) y los agentes de control sobre la inhibición por estímulo previo a unas intensidades de estímulo previo de 74, 78, y 82 dB, como se describe en el Ejemplo 2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Ahora se ha descubierto que los péptidos FN-38 presentan nuevas opciones farmacoterapéuticas. Por ejemplo, como se demuestra en el presente, la amida del compuesto FN-38 (FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRGYFLFRPRN, SEC. ID. N°: 5) comparte propiedades de los agentes ansiolíticos y antipsicóticos en las pruebas conductuales. El «péptido FN-38» y los términos similares se refieren al FN-38 y análogos, basándose en que éstos últimos presentan al menos un 80% de identidad de la secuencia con el péptido FN-38 recogido en la SEC. ID. N°: 5. La administración de FN-38 a animales provoca efectos conductuales que incluyen acciones antiestrés, ansiolíticas y antipsicóticas. De este modo, un péptido FNX o un agonista del receptor de NMX, o un análogo o derivado del mismo, puede tener la sorprendente capacidad de tratar trastornos psiquiátricos. Los trastornos psiquiátricos que pueden ser tratados incluyen los trastornos de ansiedad y esquizofrenia, así como otros trastornos psicóticos. Estos compuestos pueden ser particularmente efectivos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos que tienen elementos de alteraciones metabólicas, por ejemplo para el tratamiento de sujetos con un trastorno psiquiátrico o aquellos que padecen un trastorno psiquiátrico conjuntamente con una alteración metabólica. En el DSM-IV se pueden encontrar tipos más concretos de los mencionados trastornos. A continuación se recogen ejemplos, aunque sin limitación, que pueden ser tratados con los métodos divulgados en el presente documento.

En algunas realizaciones, los péptidos FN-38 reivindicados se pueden emplear para tratar a sujetos con un trastorno de ansiedad. Algunos ejemplos de trastornos de ansiedad pueden incluir trastornos de pánico, fobias específicas, fobias sociales, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de estrés postraumático, trastornos de estrés agudo, trastornos de ansiedad generalizada, trastornos de ansiedad provocados por una condición médica, trastornos de ansiedad inducidos por el consumo de alguna sustancia y trastornos de ansiedad no especificados de otro modo.

En algunas realizaciones, los péptidos FN-38 reivindicados se pueden emplear para tratar a los sujetos con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. La esquizofrenia y otros trastornos psicóticos se caracterizan por una combinación de signos y síntomas generalmente característicos, tanto positivos como negativos. Los síntomas positivos de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos parecen reflejar un exceso o una distorsión de las funciones normales, mientras que los síntomas negativos parecen reflejar una disminución o pérdida de las funciones normales. Los síntomas positivos incluyen, aunque sin limitación, delirios o paranoias, alucinaciones, pensamiento desorganizado o trastornos del pensamiento, conducta gravemente desorganizada y comportamiento motor catatónico. Los síntomas positivos pueden incluir dos dimensiones distintas: la «dimensión psicótica», que incluye delirios y alucinaciones, y la «dimensión de desorganización», que incluye conducta y discurso desorganizados. Los síntomas negativos incluyen, aunque sin limitación, aplanamiento afectivo y abulia. Por lo general, el aplanamiento afectivo se presenta como restricciones en el rango y la intensidad de la expresión emocional. La alogia se presenta generalmente como restricciones en la fluidez y la productividad del pensamiento y el discurso. La abulia se presenta generalmente como restricciones en la iniciación de la conducta dirigida a metas.

La esquizofrenia y otros trastornos psicóticos incluyen la esquizofrenia, el trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno paranoide, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una condición médica general, trastorno psicótico inducido por el consumo de sustancias y el trastorno

psicótico no especificado de otro modo. El trastorno esquizoafectivo implica síntomas característicos de la esquizofrenia y un episodio depresivo, maníaco o mixto (depresivo y maníaco) profundo.

5 En algunos casos, un trastorno psicótico o de ansiedad puede ser resultado del consumo de una determinada sustancia o fármaco. En algunas realizaciones, los péptidos FN-38 proporcionados se utilizan en el tratamiento de sujetos con trastornos psicóticos o de ansiedad inducidos por el consumo de sustancias. El trastorno de ansiedad inducido por el consumo de sustancias puede producirse en respuesta a sustancias entre las que se incluyen, aunque sin limitación, la cafeína, el cannabis, la cocaína, alucinógenos, anfetaminas, fenciclidinas, sustancias similares a la fenciclidina y sustancias inhalables. El trastorno psicótico inducido por el consumo de sustancias puede producirse en respuesta a sustancias entre las que se incluyen, aunque sin limitación, la cocaína, alucinógenos, narcóticos/opioides, anfetaminas, fenciclidinas, sustancias similares a la fenciclidina y sustancias inhalables. Los trastornos relacionados con el consumo de sustancias se pueden producir en respuesta a una sustancia o a una combinación de sustancias, como en el trastorno por polisustancias.

15 En algunos casos, el trastorno psicótico o de ansiedad resulta de la medicación o el tratamiento para una enfermedad diferente. Por consiguiente, en algunas realizaciones, los péptidos FN-38 proporcionados se utilizan para el tratamiento de trastornos psicóticos o de ansiedad inducidos por la medicación empleada para el tratamiento de la enfermedad en un sujeto. En algunas realizaciones, los péptidos FN-38 proporcionados se utilizan para el tratamiento de trastornos de ansiedad o psicóticos inducidos por la medicación empleada para el tratamiento de una enfermedad. En algunas realizaciones, los péptidos FN-38 proporcionados se utilizan en el tratamiento de la ansiedad o inquietud asociada con la administración de una medicación, tales como la medicación sujeta a prescripción, la medicación no sujeta a prescripción, y la medicación o los remedios herbales. Por ejemplo, efectos secundarios psiquiátricos como la ansiedad, la depresión y la psicosis están asociados frecuentemente con la terapia de interferón administrada a los pacientes con hepatitis crónica de tipo C (Kraus *et al.*, 2005; *World J. Gastroenterol.* 11:1769-1774; Neri *et al.*, 2006, *Clin. Drug Inyestig.* 26:655-662).

30 En algunas realizaciones, los péptidos FN-38 proporcionados se pueden utilizar para tratar a sujetos con trastornos de la personalidad, incluyendo, aunque sin limitación, trastornos de la personalidad esquizoide y trastornos de la personalidad esquizotípicos. Los individuos con trastorno de la personalidad esquizoide también pueden experimentar síntomas de depresión y/o episodios psicóticos transitorios, particularmente en respuesta al estrés. Los individuos con trastorno de la personalidad esquizotípicos también pueden experimentar síntomas de ansiedad, depresión y/o episodios psicóticos transitorios.

35 En la presentación, los péptidos FN-38 proporcionados se obtienen para el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas asociadas con un trastorno alimenticio. En otras presentaciones, los péptidos FN-38 no se utilizan para el tratamiento de trastornos alimenticios. En determinadas presentaciones, los péptidos FN-38 no se utilizan para el tratamiento de la anorexia. En otras presentaciones, los péptidos FN-38 proporcionados se pueden utilizar para el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica asociada con los sujetos anoréxicos. En determinadas presentaciones, los péptidos FN-38 proporcionados no se utilizan para el tratamiento del trastorno de la alimentación compulsiva.

40 En determinadas presentaciones, se proporcionan los péptidos FN-38 para el tratamiento de trastornos psiquiátricos en un sujeto, donde el método comprende la administración del péptido FN-38 a un sujeto que lo necesita, en una cantidad efectiva para tratar el trastorno psiquiátrico. Determinadas presentaciones contemplan el uso del péptido FN-38 presente naturalmente y secretado periféricamente para el tratamiento del trastorno psiquiátrico. En determinadas presentaciones, los trastornos psiquiátricos tienen una etiología natural o no identificada.

50 En la invención, se contempla que los péptidos FN-38 que reducen o moderan el estrés, o regulan la vía del estrés, pueden ser útiles como agentes farmacoterapéuticos. Se contempla que los compuestos que pueden afectar o regular las alteraciones metabólicas, así como los procesos conductuales o psiquiátricos, serían útiles como agentes farmacoterapéuticos. Se contempla que los péptidos FN-38 que pueden atenuar o invertir las alteraciones metabólicas serían útiles como tratamientos farmacoterapéuticos de enfermedades o trastornos psiquiátricos. Determinadas realizaciones contemplan el uso de los péptidos FN-38 que pueden tratar tanto las alteraciones metabólicas como la enfermedad psiquiátrica presentes en un sujeto.

55 Sin limitarse a las consideraciones teóricas, se cree que los medicamentos que no solamente tratan la enfermedad psiquiátrica, sino que también alivian las comorbidades físicas de la enfermedad, podrían obtener una mayor tasa de respuesta al tratamiento y resultados positivos en sujetos con una enfermedad o un trastorno psiquiátrico. Las comorbidades físicas, como, aunque sin limitación, la obesidad, exacerban la morbilidad presente en una enfermedad o un trastorno psiquiátrico y provocan una reducción de la respuesta al tratamiento. Los péptidos FN-38 pueden ser particularmente útiles en los métodos descritos en el presente debido a sus efectos antiobesigénicos y supresores del apetito. Estos efectos pueden incrementar la tasa de respuesta al tratamiento y resultado positivo en determinadas poblaciones de sujetos que sufren una enfermedad o un trastorno psiquiátrico que presenta obesidad, enfermedad relacionada con la obesidad o trastornos alimenticios, como, aunque sin limitación, diabetes, síndrome metabólico, obesidad, síndrome de Cushing, enfermedad de Cushing, depresión atípica profunda, esquizofrenia, trastorno afectivo estacional, síndrome ovárico poliquístico, trastorno de estrés postraumático, síndrome de

alimentación nocturna, bulimia nerviosa, trastorno de la alimentación compulsiva y síndrome de fatiga crónica. En determinadas presentaciones, los péptidos FN-38 no se utilizan para el tratamiento de la anorexia. En otras presentaciones, los péptidos FN-38 se utilizan para el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica asociada con la anorexia.

5 Los péptidos FN-38 pueden ser superiores a algunos otros agentes ansiolíticos y/o antipsicóticos, por ejemplo, dado que determinados compuestos contemplados en el presente no favorecen el aumento de peso y, de hecho, pueden provocar una pérdida de peso. Este atributo de los péptidos FN-38 puede traducirse en un mayor seguimiento del tratamiento entre los sujetos tratados por una enfermedad o un trastorno psiquiátrico. La administración central de NMU en ratas y la administración periférica (intraperitoneal) de péptidos NMX y FNM en ratones inhibieron la ingesta de alimentos por parte de los animales. Véase, por ejemplo, Wren *et al.*, 2002, *Endocrinology* 143:4227-4234 y la Solicitud de patente PCT de propiedad conjunta nº PCT/US2006/047953 (WO 2007/075439).

10 También se contempla que los péptidos FN-38 se pueden utilizar conjuntamente con al menos otra medicación o terapia para el tratamiento de una enfermedad o trastorno psiquiátrico, incluyendo, aunque sin limitación, aquellos utilizados convencionalmente para tratar las enfermedades psiquiátricas, como los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAOI), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (SNRI), SGA, psicoanálisis, terapia cognitiva-conductual y terapia interpersonal.

15 Los antipsicóticos de segunda generación (SGAs) (también conocidos como «antipsicóticos atípicos») son un tipo de medicación con un amplio espectro de actividad neurotransmisora, que no solamente tienen afinidad con los receptores de dopamina D2, sino también de D₁, D₃ y D₄, así como con los receptores de serotonina, adrenérgicos, de histamina y/u opiáceos. Los SGA pueden ser bien tolerados, al presentar unos efectos secundarios reducidos y de menor gravedad en comparación con otros antipsicóticos, y unos efectos secundarios extrapiramidales escasos o inexistentes a dosis clínicas. Muchas de estas medicaciones más recientes también resultan efectivas para el tratamiento de síntomas negativos, cognitivos y afectivos. Por tanto, los SGA se consideran ahora intervenciones de primera línea para los trastornos psicóticos. Uno de los agentes atípicos, la clozapina, es claramente el antipsicótico más efectivo, aunque la clozapina se reserva como agente de segunda línea, indicado únicamente después de que otras medicaciones hayan fracasado o en pacientes con alto riesgo de conducta suicida, porque puede provocar agranulocitosis (Asociación Estadounidense para la Diabetes, Asociación Estadounidense de Psiquiatría, Asociación Estadounidense de Endocrinología Clínica, Asociación Norteamericana para el Estudio de la Obesidad, *J. Clin. Psychiatry.*, 2004,65(2):267-72; Leo, *et al*, 2000, *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* 2(6); 194-204). Los SGA son ampliamente prescritos, aproximadamente al tres por ciento de la población estadounidense, para el tratamiento de la esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión y demencia. No obstante, existe preocupación con respecto al aumento de peso, la obesidad y el riesgo incrementado de diabetes asociados al uso de SGA (Ader, *et al*, 2005, *Diabetes* 54:862-871).

20 En la presentación, el agonista del receptor de NMX, FNX o NMX, o análogos o derivados de los mismos, puede ser utilizado conjuntamente con una amilina o sus agonistas, análogos o derivados, como al menos una de las otras medicaciones utilizadas para el tratamiento de una enfermedad o trastorno psiquiátrico. Algunos ejemplos de amilina, agonistas de amilina, análogos de amilina y derivados de la misma para este uso incluyen los descritos en las Patentes estadounidenses nº 5.686.411, 6.610.824, 5.998.367, 6.087.334, 6.114.304, 6.410.511; y en las Publicaciones de solicitud PCT nº W093/10146, WO 2006/042242, WO 2006/083254 y WO 2006/105527. En la presentación, el uso de agonistas de la amilina no puede incluir el uso de calcitoninas. En la presentación, la calcitonina es calcitonina de salmón. En la presentación, el uso de agonistas de la amilina no puede incluir el uso de CGRP. En la presentación, el uso de agonistas de la amilina no puede incluir el uso de análogos del CGRP o de la calcitonina. Por consiguiente, se contempla que el uso de agonistas de la amilina previsto puede incluir una excepción que excluya el CGRP, la calcitonina o análogos de los mismos. En la presentación, al menos una de las otras medicaciones psiquiátricas no son una amilina, un agonista de la amilina, un análogo de la amilina ni un derivado de la amilina.

25 Cuando se utiliza conjuntamente con otras medicaciones o terapias para el tratamiento de una enfermedad psicótica o un trastorno de ansiedad, la administración de los péptidos FN-38 se puede producir de forma concurrente o secuencial con la otra medicación o medicaciones, terapia o terapias. Por ejemplo, los péptidos FN-38 se pueden administrar durante el mismo período de tiempo que la otra medicación psiquiátrica, durante un período de tiempo solapado con la otra medicación psiquiátrica o durante un período de tiempo no solapado con la administración de la otra medicación psiquiátrica. Como terapia de combinación o adicional, las cualidades beneficiosas de los péptidos FN-38 pueden contrarrestar o moderar uno o más de los efectos secundarios no deseados de las medicaciones actualmente disponibles, por ejemplo, aunque sin limitación, la ansiedad.

30 Por ejemplo, los SGA son terapéuticos efectivos para el tratamiento de síntomas asociados con la esquizofrenia y condiciones psicóticas relacionadas. A pesar de los avances conseguidos en el tratamiento de las condiciones psiquiátricas gracias a los SGA, los datos clínicos registrados han puesto de manifiesto la relación entre el uso de SGA y el aumento de peso, la diabetes y la dislipidemia (Asociación Estadounidense para la Diabetes *et al.*, 2004,

5 *Diabetes Care* 27:596-601). El aumento de peso puede ser un factor que influye en el cumplimiento de un régimen de medicación por parte de un sujeto. Por tanto, por muy buena que pueda ser cualquier medicación, no aporta ningún beneficio a un sujeto que no la toma o no la toma apropiadamente. Se ha identificado que algunos ejemplos de SGA, como la clozapina y la olanzapina, es probable que produzcan un aumento de peso. Adicionalmente, estos dos SGA también se han relacionado con un aumento del riesgo de diabetes y dislipidemia. La capacidad de los péptidos FN-38 para reducir efectivamente el aumento de peso corporal inducido por el tratamiento de clozapina resulta útil para el paciente. Por consiguiente, los péptidos FN-38 también son capaces de tratar o ayudar en el tratamiento de la diabetes y la dislipidemia. Así pues, cuando se utilizan con otras medicaciones psiquiátricas, los péptidos FN-38 no solamente pueden proporcionar un tratamiento adicional para la condición psiquiátrica, sino que también son capaces de contrarrestar al menos un efecto secundario negativo de esas otras medicaciones psiquiátricas.

10 Los péptidos FN-38 pueden tener actividades ansiolíticas y/o antipsicóticas que no están relacionadas directamente con una actividad antiobesidad del compuesto.

15 A efectos del presente, un «sujeto» puede incluir cualquier mamífero, incluyendo seres humanos. Un «sujeto» también puede incluir mascotas y animales domésticos (como perros, gatos, caballos), así como otros animales. Los sujetos pueden tener al menos uno de los trastornos psiquiátricos aquí descritos. Los sujetos que pueden beneficiarse de los métodos divulgados en el presente pueden presentar sobrepeso u obesidad; no obstante, también pueden ser delgados. Pueden tener una condición o un trastorno metabólico además del trastorno psiquiátrico. Algunos ejemplos de trastornos metabólicos incluyen la diabetes, el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina y la dislipidemia. Los sujetos pueden tener cualquier edad. Por consiguiente, estos trastornos se pueden encontrar en adultos jóvenes y adultos (definidos en el presente como aquellas personas de 65 años o menos), así como bebés, niños, adolescentes y personas mayores (definidos en el presente como aquellas personas de más de 65 años).

25 A efectos del presente, y como se entiende perfectamente en el campo, «tratamiento» es un planteamiento para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. «Tratar» o «paliar» una enfermedad, trastorno o condición significa que la gravedad, las manifestaciones clínicas negativas de una condición, o ambas cosas, de una enfermedad o trastorno se reducen y/o el tiempo de progresión se ralentiza o prolonga, en comparación con lo que sucedería de no tratarse el trastorno. A efectos de los métodos divulgados en el presente, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, aunque sin limitación, el alivio o la mejoría de uno o más síntomas, la disminución de la gravedad del trastorno, la estabilización (es decir, no empeoramiento) del trastorno, el retraso o la ralentización de la progresión del trastorno, la mejoría o paliación del trastorno y la remisión (sea parcial o total), tanto detectable como indetectable. «Tratamiento» también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia prevista en caso de no recibir tratamiento. Por otra parte, el tratamiento no necesariamente ocurre mediante la administración de una dosis, sino que a menudo ocurre tras la administración de una serie de dosis. Por tanto, una cantidad terapéuticamente efectiva, una cantidad suficiente para paliar o una cantidad suficiente para tratar una enfermedad, condición o trastorno se puede administrar en una o más dosis.

40 A efectos del presente, el término «cantidad terapéuticamente efectiva» significa una cantidad del compuesto activo de la composición que provocará una respuesta biológica deseada en una célula, tejido, sistema y/o sujeto (incluyendo un ser humano), que incluye, aunque sin limitación, el alivio y/o la prevención del síntoma o los síntomas de una condición o trastorno que están siendo tratados y/o prevenidos. A efectos del presente, el término «síntoma/s» se refiere a cualquier marcador o marcadores de la condición, enfermedad o trastorno (en el presente denominados colectivamente «condición», a menos que el contexto dicte lo contrario) que puede ser observado directa o indirectamente y que puede incluir, aunque sin limitación, una respuesta o respuestas fisiológicas y/o la expresión de un determinado biomarcador o biomarcadores (p. ej., proteína/s, péptido/s, ácido/s nucleico/s, metabolitos, molécula/s, etc.), asociados con un trastorno o condición y/o con la progresión de un trastorno o condición.

50 [0043] A efectos del presente, los términos «proteína», «polipéptido» o «péptido» incluyen cualquier molécula que comprenda cinco o más aminoácidos. Es bien sabido en el campo que las proteínas pueden sufrir una modificación, incluyendo modificaciones postraslacionales como, aunque sin limitación, la formación de enlaces de disulfuro, glicosilación, fosforilación u oligomerización. Por tanto, a efectos del presente, el término «proteína» o «péptido» incluye cualquier proteína o péptido que es modificado mediante cualquier proceso biológico o no biológico. En determinados contextos, a efectos del presente, un «péptido» se refiere a un polímero que comprende menos de unos 200 residuos de aminoácidos, menos de unos 100 residuos de aminoácidos, menos de unos 50 residuos de aminoácidos o menos de unos 40 aminoácidos. Por lo general, a efectos del presente, los «péptidos» no incluyen los poliaminoácidos, a menos que se mencione de forma explícita. Asimismo, por lo general, a efectos del presente, el término «péptido», «polipéptido» y «proteína» se utilizan de forma indistinta, a menos que el contexto dicte lo contrario.

60 A efectos del presente, las formas singulares «un», «una», «el», «la» incluyen las referencias a los plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, como resultará evidente por el contexto, «un» péptido FN-38 puede incluir uno o más péptidos FN-38. El término «aproximadamente» en el contexto de un valor numérico se puede referir al valor numérico más/menos el 10% del mismo.

«Péptido NMX» se refiere a una neuromedina U (NMU), una neuromedina S (NMS) o un péptido FN-38, incluyendo los péptidos FNX descritos en el presente. El polipéptido se puede obtener o derivar de cualquier especie. Por tanto, el término incluye los péptidos de aminoácidos humanos en toda su longitud, y variaciones de los mismos de diferentes especies, incluyendo, aunque sin limitación, polipéptidos murinos, de hámster, de pollo, de bovino, de rata y de perro. En este sentido, los descriptores «natural», «nativo» y «no modificado» se utilizan de forma indistinta.

Por «agonista del receptor de NMX» se entiende cualquier compuesto, incluyendo un péptido, un compuesto similar a un péptido y moléculas pequeñas, que provocan actividades biológicas similares al FN-38 y que actúan sobre un receptor de NMU o NMS conocido, como NMUR1 o NMUR2.

Los péptidos FNX que se utilizan en los métodos previstos en el presente incluyen los descritos en la Solicitud de patente PCT de propiedad conjunta nº PCT/US2006/047953 (WO 2007/075439). En particular, los péptidos NMX y FNX descritos en WO 2007/075439.

Algunos ejemplos de péptidos NMX incluyen, aunque sin limitación, los péptidos recogidos en la Tabla 1.

Tabla 1. Algunos ejemplos de péptidos NMX.

SEC. ID. Nº	Descripción	Secuencia
1.	NMU humana	FLFHYSKTQKLGKSNVVEEFQSPFASQSRG YFLFRPRNGRRSAGF
2.	Variante de NMU de rata CAD52851	FLFHYSKTQKLGNSNVVEYQGPVAPSGGFF LFRPRN
3.	Variante de NMU de rana arborícola CAD52850	FLFHYSKSHDSGNSDITEEVQVPGGVISNG YFLFRPRN
4.	Variante de NMU de pollo	FLFHYSKTHDSGNSDVREDLQGTGGIQSRG YFFFRPRN
5.	FN-38 humano	FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRG YFLFRPRN
6.	FN-38(1 -28)	FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQS
7.	FN-38(1-15)	FLFHYSKTQKLGKSN
8.	NMS humana	ILQRGSGTAAVDFTKKDHTATWGRPFFLFR PRN
9.	NMS de rata	LPRLHHTDSRMTIDFPKDPPTSLGRPFF LFRPRN

Otros ejemplos de péptidos NMX incluyen, aunque sin limitación, los péptidos recogidos en la Tabla 2.

Tabla 2. Otros ejemplos de péptidos NMX

SEC ID. Nº	Descripción	Secuencia
10.	NMUU8 porcina (octapéptido)	YFLFRPRN
11.	NMU-23 de rata	YKVNEYQGPVAPSGGFFLFRPRN

12.	NMU U9 humana	GYFLFRPRN
13.	SN-23 de rana arborícola	SDEEVQVPGGVISNGYFLFRPRN

Otros ejemplos de péptidos incluyen los péptidos recogidos en la Tabla 3.

Tabla 3. Otros ejemplos de péptidos.

SEC. ID N°	Descripción	Secuencia
14.	FN-38(1-15)-SN-23	FLFHYSKTQKLGKSN SDEEVQVPGGVISNG YFLFRPRN
15.	FN-38(I-15)-SN-23 (des-octapéptido)	FLFHYSKTQKLGKSN SDEEVQVPGGVISNG
16.	FN-38(des-octapéptido)	FLFHYSKTQKLGKSVVEELQSPFASQSRG
17.	NMU25 humana	FRVDEEFQSPFASQSRGYFLFRPRN

- 5 FN-38(1-15)-SN-23 (SEC. ID. N° 14) es un híbrido de SN-23 NMU de rana arborícola (SN-23 de rana arborícola (SEC. ID. N°: 13) y FN-38(1-15) humano (SEC. ID. N°: 7).

10 Los péptidos NMX, péptidos FNX y agonistas del receptor de NMX, así como análogos y derivados de los mismos, son péptidos que pueden ser amidados o no en el extremo C-terminal. El término «des-octapéptido» en el contexto de un péptido descrito en el presente se refiere a la delección de los residuos que forman el octapéptido C-terminal.

15 A efectos del presente, los nombres de algunos compuestos indican tanto el péptido en el que se basa el compuesto (p. ej., el péptido de base) como la modificación o modificaciones realizadas en la secuencia del péptido de base. «Péptido de base», «péptido de referencia de base», «péptido de referencia» y términos similares se refieren a un péptido que sirve como base para péptidos análogos que presentan, por ejemplo, inserciones, sustituciones, extensiones y/o delecciones de la secuencia de aminoácidos del péptido de base, tal y como se conoce en el campo. Por ejemplo, «FN-38(1-15)», «FN-38₁₋₁₅» y similares se refieren a un péptido basado en la secuencia de aminoácidos 1-15 de FN-38. Un aminoácido precedido por un número en superíndice indica que el aminoácido indicado sustituye al aminoácido normalmente presente en la posición del aminoácido indicado en superíndice en la secuencia del péptido de base. Por ejemplo, «FN-38-³¹F», «FN-38-(³¹F)», «[³¹F]-FN-38» y similares se refieren a un péptido basado en la secuencia de FN-38 que presenta Phe en el residuo 31. El término «des-» que precede a uno o más aminoácidos indica que los mencionados aminoácidos normalmente presentes en las posiciones de los superíndices en la secuencia del péptido de base se someten a delección. Por ejemplo, «FN-38 des-(²⁴F-²⁷Q)» y «des-(²⁴F-²⁷Q)-FN-38» se refieren a un péptido basado en la secuencia de FN-38 que presenta los aminoácidos Phe a Gin de las posiciones 24 a 27 sometidas a delección.

25 En las presentaciones, los péptidos FNX comprenden una secuencia de aminoácidos de la Fórmula I (FI-P) o la Fórmula II (F2-P), tal y como se describe en la Solicitud de patente PCT n° PCT/US2006/047953 (WO 2007/075439).

30 En los péptidos de la Fórmula I, la porción FI es una porción des-octapéptido del FN-38 o un análogo, derivado o quimera del mismo. Un ejemplo de la porción FI es FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRG (SEC. ID. N°: 16).

35 En los péptidos de la Fórmula II, la porción F2 es una porción des-octapéptido del FN-38 o un híbrido, análogo, derivado o quimera del mismo. Un ejemplo de la porción F2 es FLFHYSKTQKLGKSN SDEEVQVPGGVISNG (SEC. ID. N°: 15).

Algunos ejemplos de secuencias de octapéptidos («P») que se utilizan en los péptidos comprendidos en la Fórmula I o la Fórmula II incluyen, aunque sin limitación, los recogidos en la Tabla 4.

Tabla 4. Ejemplos de secuencias de octapéptidos («P»)

SEC. ID Nº	Secuencia
18.	YFLFRPRN
19.	YFLYRPRN
20.	YFVFRPRN
21.	FFLFRPRN
22.	YFLVRPRN
23.	YFFFRPRN
24.	YFLFHPRN
25.	YFLFRPHN
26.	YFLFR(mimético del giro beta B)RN

5 Otros ejemplos de secuencias de octapéptidos («P») con múltiples sustituciones o una modificación para incrementar su hidrofobicidad y/o su carga positiva incluyen, aunque sin limitación, los péptidos recogidos en la Tabla 5.

Tabla 5. Otros ejemplos de secuencias de octapéptidos («P»)

SEC. ID. Nº	Secuencia
27	FFFYHHPHN
28	FFFFRPRN
29	FFFFKHHN
30	FFFFK(mimético del giro beta B)HN

10 En la presentación, los péptidos FNX tienen una de las secuencias de octapéptidos («P»). Los péptidos FNX tienen dos, tres, cuatro, cinco o seis de las sustituciones o modificaciones de octapéptidos aquí mostradas. En la presentación, un octapéptido de la región P no tiene una histidina que sustituya a alguno de los residuos de arginina o ambos. En la presentación, el octapéptido de la región no tiene un mimético del giro que sustituye la prolina. Algunos ejemplos de análogos del péptido FNX FN-38 (SEC.ID. Nº: 5) que tienen una secuencia de la región P como la descrita en el presente y una región FI del FN-38 incluyen, aunque sin limitación, los péptidos recogidos en la Tabla 6.

15

Tabla 6. Ejemplos de análogos del péptido FNX FN-38

SEC. ID. Nº	Descripción	Secuencia
31	FN-38-(³¹ F)	FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRGFFLFRPRN
32	FN-38-(³⁴ V)	FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRG YFLVRPRN
33	FN-38-(³³ F)	FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRG YFFFRPRN

34	FN-38-(³⁵ H)	FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRG YFLFHPRN
35	FN-38-(³⁷ H)	FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRG YFLFRPHN
36	FN-38- ³⁶ (mimético del giro beta B)	FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRG YFLFR(mimético del giro beta B)RN
37	FN-38-(³¹ F ³³ F ³⁴ Y ³⁵ H ³⁷ H)	FLFHY SKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRG FFFYHHPN
38	FN-38-(^{31,33} F)	FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRG FFFFRPRN
39	FN-38-(³¹ F ³³ F ³⁵ K ³⁶ h ³⁷ H)	FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRG FFFFKHHN
40	FN-38 (³¹ F ³³ F ³⁵ K ³⁶ (mimético del giro beta B) ³⁷ H)	FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRG FFFFK(mimético del giro beta B)HN

Algunos ejemplos de análogos de la Fórmula II que presentan una secuencia P y la región F2 de FN-38(1- 15)-SN-23 (SEC. ID. N°: 14) incluyen, aunque sin limitación, los péptidos recogidos en la Tabla 7.

Tabla 7. Ejemplos de análogos de la Fórmula II

SEC. ID. N°	Descripción	Secuencia
41	FN-38(1-15)-SN-23- ³¹ F	FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRG N
42	FN-38(1-15)-SN-23- ³⁴ V	FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRG N
43	FN-38(1-15)-SN-23- ³³ F	FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRG N
44	FN-38(1-15)-SN-23- ³⁵ H	FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRG N
45	FN-38(1-15)-SN-23- ³⁷ H	FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRG N
46	FN-38(1-15)-SN-23- ³⁶ (mimético del giro beta B)	FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRG (mimético del giro beta B)RN
47	FN-38(1-15)-SN-23- ³¹ F ³³ F ³⁴ Y ³⁵ H ³⁷ H	FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRG FFFYHHPN

48	FN-38(1-15)-SN-23- ^{31,33} F	FLFHYSKTQKLGKSNSEEEVQVPGGVISNGFFFFRPR N
49	(FN-38(I-15)-SN-23- ^{31,33} F ³⁵ K ^{36,37} H	FLFHYSKTQKLGKSNSEEEVQVPGGVI SNGFFFFKHHN
50	(FN-38(I-15)-SN-23- ^{31,33} F ³⁵ K ³⁶ (mimético del giro beta B) ³⁷ H	FLFHYSKTQKLGKSNSEEEVQVPGGVISNGFFFFK(mi mético del giro beta B) HN

5 En la presentación, los péptidos FNX que se utilizan en los métodos proporcionados en el presente tienen una o más deleciones de aminoácidos o regiones sometidas a deleción, como, aunque sin limitación, las deleciones y regiones sometidas a deleción aquí mostradas. En la presentación, un péptido FNX tiene dos de estas regiones sometidas a deleción. En la presentación, un péptido FNX presenta al menos una deleción de aminoácido, siendo el aminoácido cualquiera de los aminoácidos contenidos en cualquiera de las regiones sometidas a deleción que se muestran a continuación. En la presentación, uno, dos, tres, cuatro o cinco aminoácidos están sometidos a deleción. Por consiguiente, dependiendo de la longitud del péptido matriz, el péptido FNX puede tener un número mínimo o igual a 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36,37,38, 10 39,40,41,42 o 43 de residuos de longitud o cualquier combinación de los mismos, p. ej., al menos 10 pero no más de 15 residuos. En la presentación, los aminoácidos sometidos a deleción se encuentran entre los aminoácidos contenidos en cualquiera de las regiones sometidas a deleción aquí mostradas.

15 Algunos ejemplos de péptidos FNX con deleciones de aminoácidos incluyen, aunque sin limitación, los análogos con deleción y/o sustitución de FN-38 (SEC. ID. Nº: 5) y FN-38(1-15)-SN-23 (SEC. ID. Nº: 14) recogidos en la Tabla 8, donde los guiones indican las ubicaciones de los residuos de aminoácidos sometidos a deleción.

Tabla 8. Ejemplos de péptidos FNX con deleciones de aminoácidos

SEC. ID. Nº:	Descripción	Secuencia
51	FN-38 des-(¹⁶ V- ¹⁷ V)	FLFHYSKTQKLGKSN-- EELQSPFASQSRGYFLFRPRN
52	FN-38 des-(²⁴ F- ²⁷ Q)	FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSP---SRG YFLFRPRN
53	FN-38 des-(¹⁶ V- ¹⁷ V ²⁴ F- ²⁷ Q)	FLFHYSKTQKLGKSN--EELQSP---SRG YFLFRPRN
54	FN-38 des-(¹ F- ⁴ H)	---YSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRG YFLFRPRN
55	FN-38 des-(⁶ S- ⁹ Q)	FLFHY----KLGKSVVVEELQS PFASQSRGYFLFRPRN
56	FN-38 des-(¹³ K- ¹⁹ E)	FLFHYSKTQKLG----LQSPFASQSRG YFLFRPRN
57	FN-38 des-(² L- ⁸ T)	F-----QKLGKSNVVEELQSPFASQSRG YFLFRPRN

58	FN-38 des-(⁷ K- ²³ P)	FLFHYS-----FASQSRGYFLFRPRN
59	FN-38 des-(¹⁶ V- ²⁹ R)	FLFHYSKTQKLGKSN-----G YFLFRPRN
60	FN-38 des-(¹⁶ V- ²⁷ Q)	FLFHYSKTQKLGKSN-----SRG YFLFRPRN
61	FN-38 des-(¹⁶ V- ¹⁷ V, ²⁴ F- ²⁷ Q) ³⁵ K	FLFHYSKTQKLGKSN---EELQSP---SRGYFLFKPRN
62	FN-38 des-(⁷ K- ²⁹ R)	FLFHYS-----GYFLFRPRN
63	FN-38 des-(¹ F- ⁹ Q)	-----KLGKSNVVEELQSPFASQSRG YFLFRPRN
64	FN-38 des-(¹ F- ⁴ H, ¹⁶ V- ¹⁷ V, ²⁴ F- ²⁷ Q)	-----YSKTQKLGKSN--EELQSP--SRGYFLFRPRN
65	FN-38 des-(⁷ K- ²⁹ R) ³⁶ (mimético del giro beta B)	FLFHYS-----G YFLFR(mimético del giro beta B)RN
66	FN-38 des-(⁷ K- ²⁹ R), ³¹ F, ³⁶ (mimético del giro beta B) ³⁷ H	FLFHYS-----G FFLFR(mimético del giro beta B)HN
67	FN-38 des-(⁷ K- ²⁹ R), ³⁵ K	FLFHYS-----G YFLFKPRN
68	FN-38 des-(⁷ K- ²⁹ R), ³¹ f	FLFHYS-----G FFLFRPRN
69	FN-38 des-(⁷ K- ²⁹ R), ³¹ F, ³⁵ k	FLFHYS----- GFFLFKPRN
70	FN-38(I-15)-SN-23 des-(¹⁶ S- ¹⁷ D))	FLFHYSKTQKLGKSN-----EEVQVPGGVISNG YFLFRPRN
71	FN-38(1 -15)-SN-23 des-(²⁴ G- ²⁷ I))	FLFH YSKTQKLGKSN SDEEVQVP----- SNGYFLFRPRN
72	FN-38(I-15)-SN-23 des-(¹⁶ S- ¹⁷ D, ²⁴ G- ²⁷ I))	FLFHYSKTQKLGKSN--EEVQVP----- SNGYFLFRPRN
73	FN-38(I-15)-SN-23 des-(¹ F- ⁴ H)	-----YSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRG YFLFRPRN

74	FN-38(I-15)-SN-23 des-(⁶ S- ⁹ Q)	FLFHY-----KLGKSNVVEELQSPFASQSRG YFLFRPRN
75	FN-38(1 -15)-SN-23 des-(¹³ K- ¹⁹ E)	FLFHYSKTQKLG-----VQVPGGVI SNGYFLFRPRN
76	FN-38(I-15)-SN-23 des-(² L- ⁸ T)	F-----QKLGKSNVVEELQSPFASQSRG SNGYFLFRPRN

Se proporcionan los péptidos NMX, péptidos FNX y agonistas del receptor de NMX, así como análogos y derivados de los mismos, que contienen un carácter péptido modificado. Estos miméticos de péptidos pueden incluir, por ejemplo, una o más de las siguientes sustituciones de los enlaces -CO-NH- amida: depsipéptidos (-CO-O-), iminometilenos (-CH₂-NH-), trans-alquenos (-CH=CH-), beta-enaminonitrilos (-C(=CH-CN)-NH-), tioamidas (-C(S)-NH-), tiometilenos (p. ej., -S-GH₂-, -CH₂-S-), metilenos (-CH₂-), alquilenos (p.ej., -(CH₂)_n-, n > 1) y retro-amidas (-NH-CO-).

Por «agonista» se entiende un compuesto que provoca una actividad biológica de un péptido de referencia. En determinados aspectos, un agonista tiene una potencia mayor que el péptido de referencia, o dentro de cinco órdenes de magnitud (más o menos) de potencia con respecto al péptido de referencia, como, por ejemplo, 4, 3, 2 o 1 orden de magnitud, cuando se evalúa mediante medidas conocidas en el campo, como, por ejemplo, estudios de activación del receptor, estudios de competencia/unión del ligando, estudios de competencia/unión del receptor. En un aspecto, un agonista se unirá en estos ensayos con una afinidad superior a 1 μM aproximadamente y, en determinados aspectos, con una afinidad superior a 1-5 nM aproximadamente. Un agonista puede ser un fragmento de un péptido de referencia que mantiene la potencia o muestra una potencia mejorada en comparación con el péptido de referencia y/o puede ser un análogo del péptido de referencia. En un aspecto, un agonista puede modular la eficacia terapéutica, el alcance, la duración de la acción, las propiedades físicoquímicas y/u otras propiedades farmacocinéticas de un péptido bioactivo o una molécula receptora.

Para los fines del presente, «análogo» se refiere a un péptido cuya secuencia se obtiene de la del péptido de referencia de base, por ejemplo, NMU, FN-38, etc., e incluye inserciones, sustituciones, extensiones y/o deleciones de la secuencia del aminoácido de referencia, presentando, por ejemplo, al menos un 50% o un 55% de identidad con la secuencia de aminoácidos del péptido de referencia de base. En la presentación, un análogo puede tener al menos un 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 84%, 86%, 88%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o incluso un 99% de identidad con la secuencia de aminoácidos del péptido de referencia de base. En la presentación, estos análogos pueden comprender sustituciones de aminoácidos conservadoras o no conservadoras (incluyendo aminoácidos no naturales y formas L y D). Una sustitución de aminoácidos «conservadora» mantiene la carga, la hidrofobicidad y otras propiedades de los aminoácidos. Algunos ejemplos de sustituciones conservadoras incluyen, aunque sin limitación De por Leu, Arg por Lys, Tyr por Phe, y sustituciones similares conocidas en el campo. Entre los análogos se incluyen compuestos que tienen agonista y compuestos con actividad antagonista. Para los fines del presente, «análogo» se refiere también a proteínas o péptidos bioactivos que están estructuralmente relacionados con un péptido matriz por la secuencia de aminoácidos pero que pueden diferir del péptido matriz en una característica de interés, como, aunque sin limitación, la bioactividad, solubilidad, resistencia a la proteólisis y similares. En la presentación, los análogos tienen actividades entre aproximadamente el 1 y el 10.000%, entre aproximadamente el 10% y el 1.000%, y entre aproximadamente el 50% y el 500% de la bioactividad del péptido matriz.

Como se contemplan en el presente, los análogos de NMX pueden ser compuestos que tienen al menos el 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 84%, 86%, 88%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o incluso el 99% de identidad de la secuencia de aminoácidos con cualquier secuencia de aminoácidos del péptido NMX descrito en el presente. En la presentación, los análogos de NMX también pueden ser compuestos que tienen al menos el 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 84%, 86%, 88%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o incluso el 99% de identidad de la secuencia de aminoácidos con cualquier secuencia de aminoácidos del péptido NMX descrito en el presente y que tiene actividad NMX. En la presentación, un análogo de NMX puede ser un compuesto que tiene al menos el 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 84%, 86%, 88%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o incluso el 99% de identidad de la secuencia de aminoácidos con el NMU humano y con actividad NMX.

En la presentación, los análogos de FNX pueden ser compuestos que tienen al menos el 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 84%, 86%, 88%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o incluso el 99% de identidad de la secuencia de aminoácidos con cualquier secuencia de aminoácidos del péptido FNX descrito en el presente. En la presentación, los análogos de FNX contemplados en el presente también pueden ser compuestos que tienen al

5 menos el 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 84%, 86%, 88%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o incluso el 99% de identidad de la secuencia de aminoácidos con cualquier secuencia de aminoácidos del péptido FNX. En la presentación, un análogo de FNX puede ser un compuesto que tiene al menos el 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 84%, 86%, 88%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o incluso el 99% de identidad de la secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos del FN-38 (SEC. ID. N°: 5) y con actividad FNX. En la presentación, un análogo de FNX puede ser un compuesto que tiene al menos el 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 84%, 86%, 88%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o incluso el 99% de identidad de la secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos de FN-38(1-15)-SN-23 (SEC. ID. N°: 14) y con actividad FNX.

10 En la presentación, los análogos de NMX incluyen aquellos con inserciones, deleciones, extensiones, truncaciones y/o sustituciones en al menos una o más de las posiciones de aminoácidos de cualquiera de los péptidos NMX o análogos de los mismos aquí descritos. Los análogos de FNX también incluyen aquellos con inserciones, deleciones, extensiones, truncaciones y/o sustituciones en al menos una o más de las posiciones de aminoácidos de cualquiera de los péptidos FNX o análogos de los mismos aquí descritos. El número de inserciones, deleciones o sustituciones de aminoácidos puede ser al menos 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 o incluso 25 inserciones, deleciones o sustituciones de aminoácidos. En la presentación, el número de inserciones, deleciones o sustituciones de aminoácidos puede ser no superior a 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 o incluso 30 inserciones, deleciones o sustituciones de aminoácidos. Las inserciones, extensiones o sustituciones pueden ser con otros aminoácidos naturales, aminoácidos sintéticos, peptidomiméticos u otros compuestos químicos.

20 «Derivado» se refiere a una molécula que tiene la secuencia de aminoácidos de un agonista del receptor de NMX, FNX, NMX nativo o matriz, o un análogo del mismo, y que presenta adicionalmente una modificación química de uno o más de los grupos del lado de los aminoácidos, átomos de carbono alfa, grupo amino-terminal o grupo de ácido carboxílico terminal. La modificación química contemplada incluye, aunque sin limitación, la adición de fragmentos químicos, creando nuevos enlaces, y la eliminación de fragmentos químicos. Los péptidos se pueden obtener mediante alteraciones químicas como la amidación, glicosilación, acilación, sulfación, fosforilación, acetilación y ciclización. Estas alteraciones químicas se pueden obtener mediante metodologías químicas o bioquímicas, así como a través de procesos *in vivo*, o cualquier combinación de los mismos. Las modificaciones en los grupos del lado de los aminoácidos incluyen, aunque sin limitación, la acilación de los grupos alfa-amino lisina, N-alquilación de arginina, histidina o lisina, alquilación de grupos de ácido carboxílico aspárticos o glutámicos y la desamidación de glutamina o asparagina. Las modificaciones del grupo amino-terminal incluyen, aunque sin limitación, modificaciones desamino, N-alquilo inferior, N-dialquilo inferior, alquilos dependientes (p. ej., ramificados, cíclicos, fusionados, adamantilo) y N-acilo conocidas en el campo. Las modificaciones del grupo carboxi-terminal incluyen, aunque sin limitación, las modificaciones de amida, amida de alquilo inferior, alquilos dependientes (p. ej., ramificados, cíclicos, fusionados, adamantilo), alquilo, amida de dialquilo y éster de alquilo inferior. El alquilo inferior es C1-C4 alquilo. Por otra parte, uno o más grupos laterales o grupos terminales pueden estar protegidos por grupos de protección conocidos por un químico sintético con los conocimientos habituales en el campo. El alfa-carbono de un aminoácido puede ser monometilado o dimetilado. Los péptidos NMX y FNX, y análogos y derivados de los mismos, incluyen formas ácidas y amida de los péptidos.

40 Se divulgan derivados de los péptidos y análogos en los que la estereoquímica de los aminoácidos individuales se puede invertir de (L)/S a (D)/R en uno o más sitios específicos. También se divulgan los péptidos y análogos modificados mediante glicosilación de los residuos Asn, Ser y/o Thr. Los compuestos útiles de los métodos proporcionados también pueden ser fragmentos biológicamente activos de los péptidos (nativo, agonista, análogo y derivado) descritos en el presente.

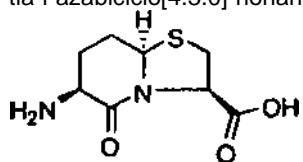
45 Los derivados de los péptidos y análogos descritos en el presente también pueden incluir la conjugación de uno o más polímeros o sustituyentes de pequeñas moléculas. Un tipo de conjugación de polímeros es un enlace o unión de polímeros de glicol de polietileno (PEG), ácidos poliamino (p. ej., poli-his, poli-arg, poli-lis, etc.) y/o cadenas de ácidos grasos de diversas longitudes con las cadenas laterales de residuos de aminoácidos o el extremo N-terminal o C-terminal de un péptido NMX o FNX. Los sustituyentes de pequeñas moléculas incluyen alquilos inferiores, alquilos y alquilos dependientes (p. ej., ramificados, cíclicos, fusionados, adamantilo) y grupos aromáticos. Por otra parte, los residuos básicos, como R y K, pueden ser sustituidos por homoR y homoK, citrulina u ornitina para mejorar la estabilidad metabólica del péptido.

50 Los compuestos útiles en los métodos proporcionados pueden incluir también otros aminoácidos, productos químicos o fracciones que no afectan a la actividad biológica o función del péptido pero que pueden realizar otras funciones, tales como ayudar a la purificación (p. ej., marcador de histidina), detección (p. ej., biotina), mayor solubilidad o vida útil (p. ej., pegilación) o expresión (p. ej., péptido señal de secreción).

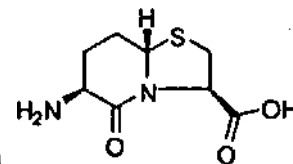
60 Por «aminoácido», «residuos de aminoácido» y términos similares se entienden aminoácidos naturales, aminoácidos no naturales y aminoácidos modificados, todos en sus estereoisómeros D y L, si su estructura permite estas formas estereoisoméricas. Los aminoácidos naturales incluyen alanina (Ala), arginina (Arg), asparagina (Asn), ácido aspártico (Asp), cisteína (Cys), glutamina (Gln), ácido glutámico (Glu), glicina (Gly), histidina (His), isoleucina (Ile),

leucina (Leu), lisina (Lys), metionina (Met), fenilalanina (Phe), prolina (Pro), serina (Ser), treonina (Thr), triptófano (Tip), tirosina (Tyr) y valina (Val). Los aminoácidos no naturales incluyen, aunque sin limitación, ácido acetidincarboxílico, ácido 2-aminoadipídico, ácido 3-aminoadipídico, beta-alanina, ácido aminopropiónico, ácido 2-aminobutírico, ácido 4-aminobutírico, ácido 6-aminocaproico, ácido 2-aminoheptanoico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 3-aminoisobutírico, ácido 2-aminopimélico, tert-butilglicina, ácido 2,4-diaminoisobutírico, desmosina, ácido 2,2—diaminopimélico, ácido 2,3-diaminopropiónico, N-etilglicina, N-etilasparagina, homolisina, homoprolina, homoserina, hidroxilisina, alo-hidroxilisina, 3-hidroxirolina, 4-hidroxirolina, isodesmosina, alo-isoleucina, N-metilalanina, N-metilglicina, N-metilisoleucina, N-metilpentilglicina, N-metilvalina, naftalanina, norvalina, norleucina, ornitina, pentilglicina, ácido pipecólico y tioprolina, homolisina, homoarginina, homoserina, citrulina, ornitina, N6-formilisina. Los aminoácidos modificados incluyen los aminoácidos naturales y no naturales que están químicamente bloqueados, de forma reversible o irreversible, o modificados en el grupo amino N-terminal o en sus grupos de las cadenas laterales, como, aunque sin limitación, sulfóxido de metionina, sulfona de metionina, el grupo S (carbo) amino o el grupo funcional de la cadena lateral que ha sido químicamente codificado en otro grupo funcional. Por ejemplo, el ácido aspártico (éster beta-metilo) es un aminoácido modificado del ácido aspártico; N-etilglicina es un aminoácido modificado de glicina; o alanina carboxamida es un aminoácido modificado de alanina. Otros ejemplos de residuos que se pueden incorporar se describen, aunque sin limitación, en Sandberg *et al.*, 1998, *J. Med. Chem.* 41:2481-2491.

En determinadas realizaciones, el péptido FN-38 contemplado en el presente puede incluir sustituciones de uno o más aminoácidos no naturales o no aminoácidos, como miméticos de aminoácidos. En determinadas realizaciones, los no aminoácidos son miméticos del giro o fragmentos del enlazador. Algunos ejemplos de fragmentos del enlazador incluyen, aunque sin limitación, -NH-X-CO-, donde X=(CH₂)_n (donde n puede ser 2-20), -NH-CH₂CH₂(-O-CH₂CH₂-O)_m-CH₂-CO- (donde m =1 -5), y otros fragmentos del enlazador conocidos en el campo. Las moléculas del enlazador preferibles incluyen aminocaproil («Aca»), beta-alanil y 8-amino-3,6-dioxaoctanoil. En determinadas realizaciones, los miméticos del giro contemplados en el presente son miméticos del giro beta conocidos en el campo. Determinados miméticos del giro beta están disponibles en el mercado (p. ej., BioQuadrant Inc., Quebec, Canadá) y han sido descritos en la bibliografía. Véase Gu *et al.*, 2003, *Tetrahedron Letters* 44: 5863-6; Bourguet *et al.*, 2003, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 13:1561-4; Grieco *et al.*, 2002, *Tetrahedron Letters* 43: 6297-9; Souers *et al.*, 2001, *Tetrahedron* 57: 7431 -48; Tsai *et al.*, 1999, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 7: 29-38; Virgilio *et al.*, 1997, *Tetrahedron* 53: 6635-44. Los miméticos del giro beta preferibles incluyen el mimético del giro beta A (N-(3S,6S,9S)-2-oxo-3-amino-1-azabicyclo[4.3.0]-nonano-9-ácido carboxílico) y el mimético del giro beta B (N-(3S,6S,9R)-2-oxo-3-amino-7-tia-1-azabicyclo[4.3.0]-nonano-9-ácido carboxílico) ilustrados a continuación.



Mimético del giro beta A



mimético del giro beta B

«Identidad de la secuencia» es un término bien conocido en el campo y consiste en una relación entre dos o más secuencias de polipéptidos o dos o más secuencias de polinucleótidos, determinada mediante comparación de las secuencias. En la técnica, «identidad» también se puede referir al grado de relación de la secuencia entre secuencias de polipéptidos o polinucleótidos, determinada por la coincidencia entre cadenas de estas secuencias. La identidad se puede calcular fácilmente con métodos conocidos, incluyendo, aunque sin limitación, los descritos en *Computational Molecular Biology*, Lesk, ed., Oxford University Press, New York (1988); *Biocomputing: Informatics and Genome Projects*, Smith, ed., Academic Press, New York, 1993; *Computer Analysis of Sequence Data*, Partí, Griffin *et al.*, eds., Humana Press, New Jersey (1994); *Sequence Analysis in Molecular Biology*, von Heinje, Academic Press (1987); *Sequence Analysis Primer*, Gribskov *et al.*, eds., Stockton Press, New York (1991); y Carillo *et al.*, 1988, *SIAM J Applied Math* 48:1073. Los métodos para determinar la identidad están diseñados para proporcionar la máxima coincidencia entre las secuencias ensayadas. Por otra parte, los métodos para determinar la identidad están codificados en programas a disposición del público. Los programas informáticos que se pueden utilizar para determinar la identidad entre dos secuencias incluyen, aunque sin limitación, GCG (Devereux *et al.*, 1984, *Nucleic Acids Research* 12:387; conjunto de cinco programas BLAST, tres diseñados para búsquedas de secuencias de nucleótidos (BLASTN, BLASTX, y TBLASTX) y dos diseñados para búsquedas de secuencias de proteínas (BLASTP y TBLASTN) (Coulson, 1994, *Trends in Biotechnology* 12:76-80; Birren *et al.*, 1997, *Genome Analysis* 1:543-559). El programa BLAST X está a disposición del público en el NCBI y otras fuentes (BLAST Manual, Altschul *et al.*, NCBI NLM NIH, Bethesda, MD 20894; Altschul *et al.*, 1990, *J. Mol. Biol.* 215:403-410). El conocido algoritmo de Smith Waterman también se puede utilizar para determinar la identidad. Para todos los cálculos de la identidad en porcentajes contemplados en el presente, la identidad en porcentajes se determina mediante métodos de análisis y herramientas bien conocidos en el campo, incluyendo, aunque sin limitación, el módulo AlignX® de Vector NTI® (Invitrogen; Carlsbad, CA), y similares.

Los parámetros para la comparación de la secuencia de polipéptidos incluyen típicamente los siguientes: algoritmo:

- Needleman & Wunsch, 1970, *J Mol. Biol.* 48:443-453; matriz de comparación: BLOSSUM62 de Hentikoff & Hentikoff 1992 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:10915-10919; penalización de espacio: 12; penalización de longitud de espacio: 4. Un programa que se puede emplear con estos parámetros está a disposición del público como el programa «gap» de Genetics Computer Group ("GCG"), Madison, WI. Los mencionados parámetros junto con ninguna penalización de espacio final son los parámetros por defecto para las comparaciones de péptidos. En una realización, el programa BLASTP de NCBI se utiliza con los parámetros por defecto de ningún ajuste de composición, valor previsto de 10, tamaño de la palabra de 3, matriz BLOSSUM62, coste de la extensión de espacio de 1, caída (X) para la extensión del chorro (en bits) 7, valor de caída X para la alineación con huecos (en bits) 15 y valor de caída X final para la alineación con huecos (en bits) 25.
- Los parámetros para la comparación de secuencias de moléculas de ácido nucleico incluyen los siguientes: algoritmo: Needleman & Wunsch, *Id*; matriz de comparación: coincidencias - +10; faltas de coincidencia =0; penalización de espacio: 50; penalización de longitud de espacio: 3. Para los fines del presente, el «% de identidad» se determina utilizando los anteriores parámetros como parámetros por defecto para las comparaciones de secuencias de moléculas de ácido nucleico y el programa «gap» de GCG, versión 10.2.
- Para los fines del presente, el término «bioactivo» se refiere a una capacidad para provocar una respuesta biológica que se busca en una célula, tejido, sistema y/o sujeto (incluyendo un ser humano), por ejemplo un péptido bioactivo es aquel que se puede proporcionar en una cantidad terapéuticamente efectiva. Por ejemplo, en un aspecto, un péptido bioactivo tiene actividad biológica en al menos una vía de señalización y/u hormonal *in vivo*. La actividad biológica se puede evaluar a través de ensayos de unión al receptor diana o bien mediante estudios que controlan una indicación conductual o psicológica y/o a través de la medición de biomarcadores relevantes, tal y como se conoce en el campo.
- En determinadas realizaciones, los péptidos FN-38 pueden tener una potencia comparable o superior en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad y las condiciones descritas en el presente en comparación con los polipéptidos FN-38 nativos. En otras realizaciones, los péptidos FN-38 pueden tener menos potencia (por ejemplo, 2, 3, 4 o incluso 5 veces menos), aunque todavía efectiva, para el tratamiento y/o la prevención de las condiciones anteriormente descritas, aunque pueden poseer otras características deseables frente al FN-38 nativo, como, por ejemplo, una mayor solubilidad o estabilidad, menos efectos secundarios, una combinación de actividades biológicas y/o la facilidad de fabricación, formulación o uso.
- Los compuestos que se emplean en los métodos proporcionados forman sales con diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos. Estas sales incluyen sales preparadas con ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido fórmico, ácido metanosulfónico, ácido toleunosulfónico, ácido maleico, ácido fumárico y ácido canfosulfónico. Las sales preparadas con bases incluyen, por ejemplo, sales de amonio, sales de metales alcalinos (como sales de sodio y potasio) y sales minerales alcalinas (como sales de calcio y magnesio). En determinadas realizaciones, los compuestos forman sales de trifluoroacetato e hidrocloreuro de acetato.
- Para los fines del presente, la «actividad del péptido NMX», «actividad del péptido FNX» o «actividad del agonista del receptor de NMX» puede incluir al menos una de las actividades aquí descritas o conocidas en el campo para estos compuestos. Los péptidos NMX, péptidos FNX, agonistas del receptor de NMX preferibles, o análogos o derivados de los mismos, pueden tener al menos una propiedad compartida por los agentes antipsicóticos y ansiolíticos descritos en el presente.
- La actividad como péptidos NMX, péptidos FNX, agonistas del receptor de NMX, y/o análogos o derivados de los mismos, se pueden confirmar y cuantificar realizando diversos ensayos de detección, incluyendo ensayos de unión al receptor (p. ej., NMUR1 o NMUR2), ensayos de ingesta de alimentos, ensayos de vaciado gástrico, ensayos de secreción de ácidos gástricos, ensayos de gasto de energía, ensayos de contractilidad de los músculos lisos, ensayos de señalización de calcio en células que expresan receptores de NMU, ensayos de presión sanguínea, ensayos de frecuencia cardíaca o ensayos nociceptivos. Los ensayos a testar compuestos para comprobar la presencia del péptido NMX, el péptido FNX o la actividad del agonista del receptor de NMX son conocidos en el campo (por ejemplo, Brighton *et al.*, 2004, *Pharmacological Rev.* 56:231-248; Westfall *et al.*, 2002, *J. Pharmacol Exp, Ther.* 301:987-992; Wren *et al.*, 2002, *Endocrinology* 143:4227-4234; Mondal *et al.*, 2003, *Am. J. Physiol, Gastrointest, Liver Physiol.* 284:963-969; Yu *et al.*, 2003, *Neuroscience* 120:467-474; Ida *et al.*, 2005, *Endocrinology* 146:4217-4223; Mori *et al.*, 2005, *EMBO J.* 24:325-335. Algunos ejemplos de ensayos y métodos de detección para los péptidos NMX, péptidos FNX o agonistas del receptor de NMX se describen también en la Solicitud de patente PCT nº PCT/US2006/047953 (WO 2007/075439).
- Los péptidos NMX, péptidos FNX o agonistas del receptor de NMX, o análogos de los mismos se pueden preparar utilizando técnicas de síntesis química de péptidos conocidas en el campo, por ejemplo utilizando un sintetizador de péptidos automático o semiautomático, técnicas recombinantes estándar, o ambas cosas. Los derivados de los péptidos NMX, péptidos FNX o agonistas del receptor de NMX, o análogos de los mismos, se pueden producir utilizando metodologías químicas, bioquímicas y/o *in vivo* estándar, conocidas en el campo.

Los péptidos NMX, péptidos FNX o agonistas del receptor de NMX, o análogos o derivados de los mismos, pueden ser sintetizados en solución o en un soporte sólido, conforme a las técnicas convencionales. Existen diversos sintetizadores automáticos disponibles en el mercado y se pueden utilizar conforme a los protocolos conocidos. Véase, por ejemplo, Stewart *et al.*, 1984, *Solid Phase Peptide Synthesis*, 2d. ed., Pierce Chemical Co.; Tam *et al.*, 1983, *J. Am. Chem. Soc.* 105: 6442; Merrifield, 1986, *Science* 232: 341-347; y Barany *et al.*, 1979, *The Peptides*, Gross *et al.*, eds., Academic Press, NY, 1-284. La síntesis de péptidos en fase sólida se puede realizar utilizando un sintetizador de péptidos automático o semiautomático. Típicamente, utilizando estas técnicas, un aminoácido protegido con á-N-carbamoil y un aminoácido unido a la cadena de péptidos que se desarrolla en una resina se acoplan a temperatura ambiente en un solvente inerte como dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o cloruro de metileno en presencia de agentes de acoplamiento tales como diciclohexilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol en presencia de una base como diisopropiletilamina. El grupo de protección de á-N-carbamoil se elimina del péptido-resina resultante, utilizando un reactivo como ácido trifluoroacético o piperidina y la reacción de acoplamiento se repite con el siguiente aminoácido N-protegido deseado que se desea añadir a la cadena de péptidos. Los grupos de N-protección adecuados son bien conocidos en el campo, con t-butiloxicarbonilo (tBoc) y fluorenilmetoxicarbonil (Fmoc) como ejemplos. Por ejemplo, la síntesis de péptidos en fase sólida se puede realizar con un sintetizador automático (por ejemplo, el Modelo 430A, Applied Biosystems Inc., Foster City, CA) utilizando el sistema NMP/HOBt (Opción 1) y la química tBoc o Fmoc con cubierta (véase *Applied Biosystems User's Manual for the ABI430A Peptide Synthesizer, Version 1.3, B July 1, 1988*, sección 6:49-70). Los péptidos también se pueden reunir utilizando un sintetizador Advanced ChemTech Synthesizer (Modelo MPS 350, Louisville, KY). Los péptidos se pueden purificar con RP- HPLC (de preparación y análisis) utilizando, por ejemplo, un sistema Waters® DELTA-PREP™ 3000 (Waters Corp., Milford, MA) y una columna de preparación a C4, C8, o C18 (10 i, 2.2x25 cm; Grace Vydac, Hesperia, CA). El péptido se puede sintetizar fácilmente y después detectarse en ensayos diseñados para identificar péptidos con actividades concretas. Otros métodos para sintetizar y purificar péptidos son conocidos en el campo.

Los péptidos NMX, péptidos FNX o agonistas del receptor de NMX, o análogos o derivados de los mismos, divulgados en el presente se pueden producir alternativamente con técnicas recombinantes bien conocidas en el campo. Véase, por ejemplo, Sambrook *et al.*, 1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2d ed., Cold Spring Harbor, NY. Los péptidos producidos con tecnologías recombinantes se pueden expresar a partir de un polinucleótido. Una persona con conocimientos en el campo apreciará que los polinucleótidos, incluyendo el ADN y ARN, que codifican diversos fragmentos de los péptidos se pueden obtener del ADNc de tipo salvaje, teniendo en cuenta la degeneración del uso del codón, o se pueden diseñar como se desee, por ejemplo utilizando técnicas como la amplificación por PCR y la mutagénesis de sitio dirigido. Estas secuencias de polinucleótidos pueden incorporar codones que facilitan la transcripción y traslación de ARNm en huéspedes microbianos. Estas secuencias de fabricación se pueden interpretar fácilmente de acuerdo con los métodos bien conocidos en el campo. Los anteriores polinucleótidos también pueden codificar opcionalmente un residuo de glicil C-terminal para la correcta formación de amida. Los compuestos no péptidos útiles en la composición y los métodos proporcionados en el presente se pueden preparar mediante métodos conocidos en el campo. Por ejemplo, los aminoácidos que contienen fosfato y los péptidos que contienen estos aminoácidos se pueden preparar utilizando métodos conocidos en el campo. Véase, por ejemplo, Bartlett *et al.*, 1986, *Bioorg. Chem.* 14: 356-377.

Se pueden emplear diversos tipos de células para contener y expresar una secuencia que codifica péptidos incluyendo, por ejemplo, bacterias, levaduras, algas, células de insectos, células de plantas y células de animales como mamíferos y células aviares. Se pueden emplear diversos sistemas de vector/huésped de expresión, incluyendo, aunque sin limitación, microorganismos como bacterias transformadas con bacteriófagos recombinantes, vectores de expresión de ADN cósmido o plásmido, levadura transformada con vectores de expresión de levaduras, sistemas celulares de insectos infectados con vectores de expresión de virus (p. ej., baculovirus), sistemas celulares de plantas transfectados con vectores de expresión de virus (p. ej., virus del mosaico de la coliflor o CaMV), virus del mosaico del tabaco (TMV) o transformados con vectores de expresión de bacterias (p. ej., Ti o plásmido pBR322), o sistemas celulares de animales. Las células de mamíferos y líneas celulares que son útiles en las producciones de proteínas recombinantes incluyen, aunque sin limitación, células VERO (riñón de mono verde africano), células HeLa, líneas celulares de ovarios de hámster chino (CHO), células COS (como COS-7), WI38 (fibroblastos de pulmón humano), células renales de crías de hámster (BHK), HepG2, 3T3, RIN, células epiteliales de riñón canino Madin-Darby (MDCK), células A549, PC 12, K562 y 293. Los ejemplos de protocolos para la expresión recombinante de polipéptidos son bien conocidos en el campo.

Las cepas celulares huésped se pueden elegir por su particular capacidad para procesar el péptido expresado o producir determinadas modificaciones post-traslación que serán útiles para proporcionar la actividad de los péptidos. Estas modificaciones del polipéptido incluyen, aunque sin limitación, acetilación, carboxilación, glicosilación, fosforilación, lipidación, acilación y amidación, por ejemplo, amidación carboxi-terminal. El procesamiento post-traslacional, que cliva una forma «prepro» del polipéptido también puede ser importante para una correcta inserción, plegado y/o función. Las diferentes células huésped, como CHO, HeLa, MDCK, 293, WI38 y similares, tienen una maquinaria celular específica y unos mecanismos característicos para estas actividades post-traslacionales, y pueden ser elegidas para garantizar la correcta modificación y procesamiento de la proteína extraña introducida.

Los péptidos NMX, péptidos FNX o agonistas del receptor de NMX, o análogos o derivados de los mismos, descritos en el presente, también se pueden producir utilizando sistemas de ligadura química conocidos en el campo, incluyendo los descritos, por ejemplo, en la Publicación de solicitudes estadounidense nº 2003-0191291, 2003-0208046 y 2004-0115774. Ligadura química se refiere a una reacción quimioselectiva que implica la unión covalente de dos fragmentos químicos, conteniendo cada una de las fracciones un grupo funcional mutuamente reactivo que es únicamente capaz de formar un enlace covalente no reversible con el otro. Los grupos funcionales únicos, mutuamente reactivos, presentes en el primer y el segundo componente se pueden utilizar para que la reacción de ligadura sea quimioselectiva. Por ejemplo, la ligadura química de péptidos y polipéptidos implica la reacción quimioselectiva de segmentos de péptidos o polipéptidos que contienen residuos de aminoácidos C-terminales y N-terminales únicos, mutuamente reactivos. La ligadura química incluye la ligadura covalente de (1) un primer péptido o polipéptido que contiene un grupo C-terminal reactivo de forma única con (2) un segundo péptido o polipéptido que contiene un grupo N-terminal reactivo de forma única, donde los grupos C-terminal y N-terminal reactivos forman un enlace covalente no reversible entre sí. También incluye una ligadura N-terminal a N-terminal y C-terminal a C-terminal. En particular, la ligadura química incluye cualquier química de reacción quimioselectiva que se pueda aplicar a la ligadura de segmentos péptidos no protegidos. Se han utilizado diversas químicas diferentes para este fin, cuyos ejemplos incluyen la ligadura química nativa, la ligadura química de formación de oxima, la ligadura de formación de tioéster (Schnolzer *et al.*, 1992, *Science* 256:221-225; Gieselman *et al.*, 2001, *Org. Lett.* 3:1331- 1334), la ligadura de formación de tioéter (Englebretsen *et al.*, 1995, *Tot. Leffs.* 36:8871-8874), la ligadura de formación de hidrazona (Gaertner, *et al.*, 1994, *Bioconj. Chem.* 5:333-338), y la ligadura de formación de tiazolidina y la ligadura de formación de oxizolidina (Zhang *et al.*, 1998, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:9184-9189; Publicación de PCT nº WO 95/00846; Patente estadounidense nº 5.589.356); y la ligadura química de formación de amida de Staudinger (Saxon *et al.*, 2000, *Org. Lett.* 2:2141-2143).

Por lo general, las condiciones de reacción para una determinada química de ligadura se seleccionan para mantener la interacción deseada de los segmentos de péptidos o polipéptidos empleados para la ligadura. Por ejemplo, el pH y la temperatura, la solubilidad en agua de los componentes de la ligadura, la velocidad del primer segmento con respecto al segundo segmento, el contenido de agua y la composición de la mezcla de reacción se pueden variar para optimizar la ligadura. La adición o exclusión de reactivos que solubilizan los segmentos de ligadura en diferentes grados se puede utilizar también para controlar la especificidad y la velocidad de la reacción de ligadura deseados, es decir para controlar la exposición y la presentación de grupos reactivos manipulando la solubilidad del péptido o de los segmentos de polipéptidos. Las condiciones de reacción se determinan fácilmente sometiendo a ensayo el producto de reacción quimioselectiva deseado en comparación con uno o más controles internos y/o externos. Estas metodologías han demostrado resultar sólidas para la generación de un enlace de amida nativo en el sitio de ligadura.

Los métodos útiles en la síntesis de los segmentos principales de los péptidos y polipéptidos se describen, por ejemplo, en la Publicación de solicitudes estadounidense nº 2004-0138412 (ligadura química nativa extendida), 2003-0208046 (ligadura química pseudo-nativa), 2005-0261473 (estrategias de protección carboxi para aminoácidos ácidos del extremo C-terminal en ligadura química para eliminar la formación de productos secundarios no deseados), 2005-0064538 y 2005-0113563 (ligadura química nativa con eficiencia mejorada de ligadura y ligadura química con tres o más componentes); en la Publicación de solicitudes PCT nº W02004/105685 (ligadura química en fase sólida de compatibilidad acuosa utilizando un enlazador desplazable) y W02004/060925 (ligadura de polímero multiplex con grupos de protección poliméricos solubles en agua y su sustitución por aductos deseados); y en la Patente estadounidense nº 6.307.018 y 6.184.344 (ligadura química nativa), 6.326.468 (ligadura química nativa de fase sólida), 6.217.873 (compuestos de polioxima), 6.174.530 (composiciones de polioxima homogéneas), 6.001.364 (compuestos de hetero-polioxima) y 6.451.543 (síntesis asistida por matriz de lípidos). En general, la síntesis del segmento principal de un péptido o polipéptido mediante ligadura química implica la selección de sitios de ligadura adecuados que son seleccionados basándose en la química de ligadura seleccionada para la formación de los segmentos principales de los diversos polipéptidos, la química de acoplamiento del polímero reversible (o clivable) seleccionada para un determinado péptido diana y los sitios de acoplamiento concretos del polímero. Cuando se emplea la ligadura química nativa, los sitios de ligadura de cisteína se determinan explorando la secuencia de aminoácidos con el segmento principal del polipéptido diana en busca del residuo de cisteína presente naturalmente adecuado. Cuando se emplea la «ligadura química nativa extendida», los sitios de ligadura se pueden seleccionar explorando la secuencia de aminoácidos con el segmento principal del polipéptido diana en busca de las confluencias de los sitios de ligadura presentes naturalmente adecuados que permitan unas ligaduras sólidas. Dado que la ligadura química nativa extendida no se limita a la ligadura en los residuos de cisteína, cualquier número de residuos puede servir de confluencia de los sitios de ligadura. En algunos casos, una combinación de ligadura química nativa extendida y nativa puede formar parte del diseño.

La ligadura química nativa se puede emplear para generar parte o la totalidad de la cadena de polipéptidos de longitud completa. Las cisteínas presentes en el segmento principal del péptido o la proteína naturalmente presente se pueden utilizar como sitios de ligadura químicos. Alternativamente, cuando una confluencia de ligadura deseada esté desprovista de una cisteína adecuada, el aminoácido sin cisteína de esa posición se puede sustituir por una cisteína o se puede insertar una cisteína, a fin de permitir la ligadura química nativa en ese sitio. Si se desea, la cisteína recién introducida se puede convertir en un residuo de pseudoaminoácido correspondiente al amoniácido

original en esa posición. La formación de un pseudoaminoácido por conversión de una cisteína en los sitios de ligadura química nativos se denomina «ligadura química pseudonativa». Alternativamente, cuando la cisteína es introducida en un sitio para la modificación del grupo de protección del polímero, el tiol de la cadena lateral se puede explotar para el acoplamiento de una estructura de polímero soluble en agua reactivo al tiol, siempre que todas las demás cisteínas del polipéptido diana que no se desean modificar estén protegidas. En otra realización, la ligadura química nativa extendida se puede utilizar para generar parte o la totalidad del polipéptido de longitud completa. Los péptidos empleados para la ligadura mediada por tioésteres, como para la ligadura química nativa, se pueden realizar los siguientes protocolos estándar también. Véanse, por ejemplo, las Patentes estadounidenses nº 6.307.018 y 6.184.344.

Puede resultar deseable purificar los péptidos NMX, los péptidos FNX o los agonistas del receptor de NMX, o análogos o derivados de los mismos, generados mediante los métodos descritos en el presente. Las técnicas de purificación de péptidos son bien conocidas en el campo. Estas técnicas implican, en una fase, el fraccionamiento bruto del medio celular en fracciones de polipéptidos y no polipéptidos. Habiendo separado el polipéptido de otras proteínas, el polipéptido de interés puede ser nuevamente purificado utilizando técnicas cromatográficas y electroforéticas para conseguir la purificación parcial o completa (o la purificación hasta la homogeneidad). Las técnicas de purificación incluyen, por ejemplo, la precipitación con sulfato de amonio, PEG, anticuerpos y similares; la desnaturalización por calor, seguida de centrifugación; pasos de cromatografía como el intercambio de iones, el filtrado en gel, la fase inversa, la cromatografía por afinidad y con hidroapatita; isoelectroenfoque; electroforesis en gel; y combinaciones de estas y otras técnicas. Los métodos analíticos particularmente adecuados para la preparación de un péptido puro son la cromatografía de intercambio de iones, la cromatografía de exclusión, la electroforesis en gel de poli(acrilamida) y el isoelectroenfoque. Un método particularmente eficiente para purificar péptidos es la HPLC de fase inversa, seguida de la caracterización del producto purificado mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC/MS) y la espectrometría de masas por ionización/desorción mediante láser asistido por matriz (MALDI). La confirmación adicional de la pureza se obtiene mediante la determinación del análisis de aminoácidos. Como se sabe generalmente en el campo, se cree que el orden en el que se realizan los diversos pasos de purificación se puede variar, o que determinados pasos se pueden omitir, sin que por ello deje de resultar un método adecuado para la preparación de un péptido o una proteína sustancialmente purificada.

Para los fines del presente, el término «péptido purificado» se refiere a una composición, aislada de otros componentes, donde el péptido es purificado en cualquier grado con respecto al estado que se puede obtener naturalmente. Por tanto, un péptido purificado se refiere también a un péptido, libre del entorno en el que puede ocurrir naturalmente. Por lo general, «purificado» se referirá a un péptido NMX, un péptido FNX o un agonista del receptor de NMX, o análogos o derivados de los mismos, que se han sometido a fraccionamiento para eliminar otros varios componentes y cuya composición conserva sustancialmente una actividad biológica. Cuando se emplea el término «purificado sustancialmente», esta designación se referirá a: una composición en la que el péptido forma el componente principal de la composición y constituye alrededor del 50%, alrededor del 60%, alrededor del 70%, alrededor del 80%, alrededor del 90%, alrededor del 95% o más del péptido de la composición.

No existe ningún requisito general de que los péptidos siempre se proporcionen en su estado más purificado. En efecto, se contempla que los productos purificados menos sustancialmente tendrán utilidad en determinadas realizaciones. La purificación parcial se puede realizar utilizando menos pasos de purificación en combinación o utilizando diferentes formas del mismo programa de purificación general. Por ejemplo, se entiende una cromatografía en columna de intercambio de cationes, utilizando un aparato de HPLC, por lo general conseguirá una purificación muy superior a la conseguida con la misma técnica empleando un sistema de cromatografía de baja presión. Los métodos que obtienen un grado inferior de purificación relativa pueden tener ventajas en la recuperación total del producto de proteína o en el mantenimiento de la actividad del péptido. En algunas realizaciones, una combinación de intercambio de aniones y cromatografía de inmunofinidad se puede emplear para producir las composiciones de péptidos purificadas aquí descritas.

Los péptidos FN-38 (denominados en el presente los «compuestos proporcionados») se pueden administrar solos o en combinación con aditivos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Por consiguiente, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un péptido FN-38 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con diluyentes, conservantes, solubilizantes, emulgentes, adyuvantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables útiles para la administración de los compuestos proporcionados. Se divulgan técnicas de preparación y descripción convencionales para las formulaciones, tales como *Remington's Pharmaceutical Sciences* de E. W. Martin. Véase también Wang *et al.*, 1988, *Journal of Parenteral Science and Technology Technical Report No. 10*, Supl. 42:2S.

Los compuestos proporcionados pueden ser formulados para administración periférica, incluyendo la formulación para inyección, administración oral, administración nasal, administración pulmonar, administración tópica u otros tipos de administración que una persona con conocimientos en el campo reconocerá. La administración de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente puede ser por cualquier vía habitual, siempre que el tejido diana se pueda alcanzar a través de la misma. En una realización, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar a través de un método central convencional, por ejemplo intracerebroventricular. En una realización, las

composiciones farmacéuticas se pueden introducir en el sujeto a través de cualquier método periférico convencional, por ejemplo, intravenoso, intradérmico, intramuscular, intramamario, intraarticular, intraperitoneal, intratecal, retrobulbar, intrapulmonar (p. ej., liberación a plazo); mediante administración oral, sublingual, nasal, bucal, anal, vaginal o transdérmica, o a través de una implantación quirúrgica en un determinado sitio. En algunas realizaciones, se puede utilizar una vía de administración subcutánea. En algunas realizaciones, se ejemplifica la administración mucosa. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas están formuladas de forma que resulten adecuadas para la administración parenteral, p. ej., mediante una inyección o infusión. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados se administran en forma líquida, semisólida o sólida. El tratamiento puede consistir en una única dosis o múltiples dosis en un período de tiempo. También se contempla la liberación continua controlada de los compuestos. La administración parenteral se puede realizar con un bolo inicial, seguido de una infusión continua para mantener unos niveles en circulación terapéuticos del producto farmacéutico.

Se puede emplear una forma de preparación de liberación lenta con depósito o «almacén», con el fin de que unas cantidades terapéuticamente efectivas de la preparación lleguen al torrente sanguíneo durante muchas horas o días después de la inyección transdérmica o administración. La administración parenteral de liberación controlada se puede conseguir formando microcápsulas poliméricas, matrices, soluciones, implantes y dispositivos, y administrándolos por vía parenteral o medios quirúrgicos. Algunos ejemplos de formulaciones de liberación controlada se describen en las Patentes estadounidenses nº 6.368.630, 6.379.704 y 5.766.627. Estas formas de dosificación tienen una biodisponibilidad inferior debido a que algunos de los conjugados quedan atrapados en el dispositivo o la matriz polimérica. Véanse, por ejemplo, las Patentes estadounidenses nº 6.379.704, 6.379.703 y 6.296.842.

Cuando los compuestos proporcionados se administran mediante inhalación, los péptidos pueden seguir el flujo de aire hasta los alveolos. Esta administración de los compuestos proporcionados puede incluir la administración en forma de partículas de densidad baja o ultrabaja, como TECHNOSPHERES™ o como se describe, por ejemplo, en la Publicación de solicitudes de patente estadounidense nº 2004-0170568 y en la Patente estadounidense nº 6.630.169.

En general, los compuestos pueden ser formulados en una composición farmacéutica estable y segura para su administración a un paciente. Las formulaciones farmacéuticas pueden adquirir diversas formas, como sólida, líquida, semisólida o gel. El término «sólido» utilizado en el presente se entiende que abarca todos los usos normales de este término incluyendo, por ejemplo, formulaciones en polvo y liofilizadas. Las formulaciones descritas actualmente pueden ser liofilizadas, por ejemplo para su reconstitución. Por lo general, las composiciones acuosas comprenden una cantidad efectiva de los compuestos proporcionados, disueltos o dispersos en un medio acuoso o un vehículo farmacéuticamente aceptable. La expresión «farmacéutica o farmacológicamente aceptable» se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen reacciones adversas, alérgicas u otras reacciones no deseadas cuando son administradas a un animal o ser humano. Para los fines del presente, «vehículo farmacéuticamente aceptable» incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares. El uso de estos medios y agentes para las sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en el campo. Salvo en la medida en que cualquier agente o medio convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en composiciones terapéuticas.

Los péptidos FN-38 contemplados en el presente pueden ser preparados para la administración como soluciones de base libre o sales farmacológicamente aceptables en agua convenientemente mezcladas con un agente tensioactivo, como hidroxipropilcelulosa. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido (formadas con los grupos amino libres del péptido) que se forman con ácidos inorgánicos tales como, aunque sin limitación, ácidos hidroclóricos o fosfóricos, o ácidos orgánicos como el acético, oxálico, tartárico, mandélico y similares. Las sales formadas con los grupos carboxi libres también se pueden obtener de bases inorgánicas tales como, aunque sin limitación, sodio, potasio, amonio, calcio o hidróxidos férricos, y bases orgánicas como isopropilamina, trimetilamina, histidina, procaína y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, sales sulfúricas, cítricas, maleicas, de hidrobromuro, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfito, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato). Estos productos se preparan fácilmente a través de procedimientos bien conocidos en el campo. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, glicoles de polietileno líquidos y mezclas de los mismos, así como en aceites. Típicamente, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Los términos tampón, solución tampón y disolución tamponada, cuando se utilizan con respecto a la concentración de iones hidrógeno o pH, se refieren a la capacidad de un sistema, particularmente una solución acuosa, para resistir un cambio de pH al añadir ácido o álcali, o en dilución con un disolvente. La característica de las soluciones tampón, que se someten a pequeños cambios de pH tras la adición de ácido o base, es la presencia de un ácido débil y una sal del ácido débil, o una base débil y una sal de la base débil. Un ejemplo del sistema anterior es el ácido acético y el acetato de sodio. El cambio de pH es ligero siempre que la cantidad de iones de hidroxil o hidronio añadida no

supere la capacidad del sistema tampón para neutralizarlos. En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado se suspende en un vehículo acuoso, por ejemplo, en una solución tampón isotónica con un pH de entre 3.0 y 8.0 aproximadamente, con un pH de entre 3.5 y 7.4 aproximadamente, con un pH de entre 3.5 y 6.0 aproximadamente o con un pH de entre 3.5 y 5.0 aproximadamente. En determinadas realizaciones, el pH de la formulación se mantiene en el rango de 3.5 a 6.5 aproximadamente; en otras realizaciones de entre 3.7 y 4.3 o de entre 3.8 y 4.2 aproximadamente. En algunas realizaciones, el pH puede ser de 4.0 aproximadamente.

Los tampones útiles incluyen citrato sódico/ácido cítrico y fosfato sódico/ácido fosfórico, así como tampones de acetato de sodio/ácido acético. En determinadas realizaciones, el tampón del compuesto proporcionado en el presente es un tampón de acetato (por ejemplo, a una concentración de formulación final de entre 1-5 a 60 mM aproximadamente), un tampón de fosfato (por ejemplo, a una concentración de formulación final de entre 1-5 a 30 mM aproximadamente), un tampón de glutamato (por ejemplo, a una concentración de formulación final de entre 1-5 a 60 mM aproximadamente), o un tampón de citrato (por ejemplo, a una concentración de formulación final de entre 1-5 a 60 mM aproximadamente). En algunas realizaciones, el tampón es acetato (por ejemplo, a una concentración de formulación final de entre 5 a unos 30 mM).

El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, glicol de propileno y glicol de polietileno líquido o similares), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. La fluidez correcta se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento, como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en caso de dispersión o a través del uso de agentes tensioactivos.

Se puede incluir un estabilizador en las formulaciones de los compuestos proporcionados, aunque, y esto es importante, puede que no resulte necesario. No obstante, si se incluye, un estabilizador útil en las composiciones proporcionadas es un alcohol polihídrico o carbohidrato. Un ejemplo adecuado de estabilizador es aproximadamente un 1.0 a 10% (w/v) de un alcohol polihídrico o carbohidrato. Los alcoholes polihídricos y carbohidratos comparten la misma característica en sus segmentos principales (es decir, -CHOH-CHOH-) que es responsable de estabilizar las proteínas. Los alcoholes polihídricos incluyen compuestos como el sorbitol, manitol, glicerol y glicoles de polietileno (PEG), que son moléculas de cadena recta. Los carbohidratos, como la manosa, ribosa, sacarosa, fructosa, trehalosa, maltosa, inositol y lactosa, por otra parte, son moléculas cíclicas que pueden contener un grupo aldehído o queto. Se ha demostrado que estas dos clases de compuestos resultan efectivas para estabilizar la proteína frente a la desnaturalización causada por una temperatura elevada y por procesos de liofilización o congelación-descongelación. Entre los carbohidratos adecuados se incluyen, aunque sin limitación, la galactosa, arabinosa o lactosa. En caso de que la formulación vaya a ser administrada a un individuo con diabetes, el carbohidrato empleado deberá ser uno que no tenga un efecto adverso sobre el paciente diabético, es decir que el carbohidrato no sea metabolizado para formar concentraciones inaceptablemente elevadas de glucosa en sangre. Los carbohidratos adecuados para los diabéticos son bien conocidos en el campo. La sacarosa y la fructosa son adecuados para el uso con los conjugados en aplicaciones no diabéticas (p. ej., para el tratamiento de la obesidad).

Si se incluye un estabilizador, el compuesto proporcionado se estabiliza con un alcohol polihídrico como sorbitol, manitol, inositol, glicerol, xilitol y copolímero de glicol de etileno/polipropileno, así como con diversos PEG de peso molecular 200, 400, 1450, 3350, 4000, 6000 y/o 8000. El manitol es un ejemplo de alcohol polihídrico en algunas realizaciones.

Otra característica útil de las formulaciones liofilizadas proporcionadas en el presente es el mantenimiento de la tonicidad de las formulaciones liofilizadas descritas en el presente con el mismo componente de la formulación que sirve para mantener su estabilidad. En algunas realizaciones, el manitol es un ejemplo de alcohol polihídrico empleado con este fin. En muchos casos, se pueden incluir agentes isotónicos (p. ej., azúcares o cloruro sódico). En algunos casos, los excipientes son útiles para el mantenimiento de la tonicidad general del compuesto. Se puede incluir un excipiente en las formulaciones presentes descritas a diversas concentraciones. Por ejemplo, se puede incluir un excipiente en el rango de concentración aproximadamente de un 0,02% a un 20% w/w, por ejemplo, entre aproximadamente un 0,02% y un 0,5% w/w, entre aproximadamente un 0,02% y un 10% w/w, o entre aproximadamente un 1 % y un 20% w/w. Por otra parte, de forma similar a las presentes formulaciones, se puede incluir un excipiente en forma sólida (incluido en polvo), líquida, semisólida o de gel. Algunos ejemplos de formulaciones parenterales pueden ser formulaciones isotónicas o sustancialmente isotónicas.

Un conservante es, en el sentido farmacéutico normal, una sustancia que previene o inhibe el crecimiento microbiano y que se puede añadir a formulaciones farmacéuticas a tal efecto, con el fin de impedir que los microorganismos arruinen posteriormente la formulación. A pesar de que la cantidad de conservante no es importante, puede afectar no obstante a la estabilidad general del péptido. La prevención de la acción de los microorganismos se puede conseguir con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. A pesar de que el conservante para uso en composiciones farmacéuticas puede oscilar entre el 0,005 y el 1,0% (w/v), en algunas realizaciones el rango para cada conservante, solo o en combinación con otros, es alcohol bencílico (0,1-1,0%), o m-cresol (0,1-0,6%), o fenol (0,1-0,8%) o una combinación de metilparabeno (0,05-0,25%) y etilparabeno o propilparabeno o butilparabeno (0,005%-0,03%). Los parabenos son ésteres del

alquilo inferior del ácido parahidroxibenzoico.

A menudo los agentes tensioactivos pueden causar la desnaturalización de la proteína, tanto mediante alteración hidrófoba como por separación del puente salino. Las concentraciones relativamente bajas de agente tensioactivo pueden ejercer una potente actividad de desnaturalización, debido a las fuertes interacciones que se producen entre los fragmentos tensioactivos y los sitios reactivos de las proteínas. No obstante, el uso prudente de esta interacción puede estabilizar las proteínas frente a la desnaturalización de superficie o interfacial. Los tensioactivos que podrían estabilizar también el péptido NMX, el péptido FNX o el agonista del receptor de NMX, así como análogos o derivados de los mismos, pueden opcionalmente estar presentes en un rango aproximado de entre 0,001 a 0,3% (w/v) de la formulación total e incluyen polisorbato 80 (es decir, monooleato de polioxietileno 20) sorbitán), CHAPS® (es decir, 3-[(3- colamidopropil) dimetilamonio] 1-propanosulfonato), Brij® (p. ej., Brij 35, que es (éter laurílico polioxietileno (23)), poloxámero u otro agente tensioactivo no iónico.

Un ejemplo de vehículo para los productos parenterales es el agua. El agua de calidad adecuada para la administración parenteral se puede preparar mediante destilación u ósmosis inversa. El agua para la inyección es típicamente el vehículo acuoso que se emplea en las formulaciones farmacéuticas.

Es posible que haya otros ingredientes presentes en las formulaciones farmacéuticas. Estos ingredientes adicionales pueden incluir, por ejemplo, agentes humectantes, emulsionantes, antioxidantes, agentes espesantes, modificadores de la tonicidad, agentes quelantes, iones metálicos, vehículos oleaginosos, proteínas (por ejemplo, albúmina sérica humana, gelatina) y un ión mixto (por ejemplo, un aminoácido como betaína, taurina, arginina, glicina, lisina, histidina). Adicionalmente, las soluciones poliméricas, o mezclas con polímeros, ofrecen la posibilidad de la liberación controlada del péptido. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede conseguir mediante el uso en la composición de agentes retardantes de la absorción (p. ej., monoesterato de aluminio, gelatina). Estos ingredientes adicionales, por supuesto, no afectarían negativamente a la estabilidad general de la formulación farmacéutica proporcionada.

Una formulación farmacéutica proporcionada puede contener un rango de concentraciones del compuesto proporcionado, por ejemplo entre aproximadamente el 0,01% y el 98% (w/w), o entre aproximadamente el 1 y el 98% (w/w), o entre el 80% y el 90% (w/w), o entre aproximadamente el 0,01% y el 50% (w/w), o entre aproximadamente el 10% y el 25% (w/w). Se puede utilizar una cantidad suficiente de agua para la inyección, a fin de conseguir la concentración deseada de la solución.

Los ejemplos de formulaciones farmacéuticas contempladas pueden comprender aproximadamente de 0,01 a 1,0% (w/v), en determinados casos 0,05 a 1,0% (w/v), del compuesto proporcionado, aproximadamente de 0,02 a 0,5% (w/v) de un tampón de acetato, fosfato, citrato o glutamato, permitiendo un pH de la composición final de aproximadamente entre 3.0 y 7.0; aproximadamente 1,0 a 10% (w/v) de un tónico de alcohol polihídrico o carbohidrato y, opcionalmente, aproximadamente entre un 0,005 y un 1,0% (w/v) de un conservante seleccionado del grupo compuesto por m-cresol, alcohol bencílico, parabenos metílicos, etílicos, propílicos y butílicos, y fenol. Por lo general, este conservante se incluye si el péptido formulado va a ser incluido en un producto de múltiples usos.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen dispersiones o soluciones acuosas estériles y polvos estériles para la posterior preparación de dispersiones o soluciones inyectables estériles. En todos los casos, la forma deberá ser estéril y fluida en la medida que permita su administración en una jeringuilla con facilidad. Por lo general, es recomendable que los compuestos proporcionados se mantengan estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y que estén protegidos frente a la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando los compuestos activos a la cantidad necesaria del disolvente apropiado con varios de los demás ingredientes anteriormente enumerados, conforme sea necesario, seguido de una esterilización filtrada. Por lo general, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados a un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de los enumerados en el presente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, algunos ejemplos de métodos de preparación son las técnicas de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente filtrada en condiciones estériles de los mismos. En determinadas realizaciones, el procedimiento de elaboración del compuesto implica la disolución de los ingredientes en un orden específico (p. ej., el conservante seguido de los agentes estabilizadores/tonificantes, tampones y péptidos) o la disolución simultánea. En determinados casos, el péptido FN-38 se puede liofilizar en viales, jeringas o cartuchos para su posterior reconstitución. Las formulaciones líquidas proporcionadas se pueden llenar en cartuchos de una o dos cámaras o jeringas de una o dos cámaras.

Las formulaciones alternativas, por ejemplo no parenterales, pueden no precisar una esterilización. No obstante, si la esterilización resulta deseable o necesaria, se puede emplear cualquier proceso de esterilización adecuado en el desarrollo de la formulación farmacéutica del péptido proporcionado en el presente. Los procesos de esterilización

típicos incluyen la filtración, el vapor (vapor de agua), calor seco, gases (como óxido de etileno, formaldehído, dióxido de cloro, óxido de propileno, beta-propiolactona, ozono, cloropicrina, ácido peracético, bromuro de metilo y similares), exposición a una fuente de radiación y manipulación aséptica. La filtración es un ejemplo de método de esterilización para las formulaciones líquidas proporcionadas. La filtración estéril implica la filtración a través de 0,45 µm y 0,22 µm (1 ó 2) que puede estar conectada en serie. Después de la filtración, la solución se introduce en los viales o recipientes apropiados.

Los compuestos proporcionados en el presente se pueden proporcionar en forma de unidad de dosificación, conteniendo una cantidad del compuesto que sea efectiva en una o múltiples dosis para tratar o ayudar a tratar la enfermedad psiquiátrica y/o el efecto o los efectos secundarios no deseados de la medicación/enfermedad psiquiátrica. Como reconocerán las personas con conocimientos en el campo, una cantidad efectiva del agente terapéutico variará en función de muchos factores, incluyendo la edad y el peso del paciente, la condición física del paciente, la condición a tratar y otros factores. Las dosis apropiadas se pueden calcular utilizando ensayos establecidos para determinar el nivel del trastorno psiquiátrico conjuntamente con los datos correspondientes de dosis-respuesta. El régimen de dosificación final se determinará acudiendo al médico, teniendo en cuenta los factores que modifican la acción de los fármacos, como la actividad específica del fármaco, la gravedad del daño y la capacidad de reacción del paciente, la edad, la condición, el peso corporal, el sexo y la dieta del paciente, las dosis de otros fármacos administrados concomitantemente, el tiempo de administración y otros factores clínicos. Las personas con los conocimientos habituales en el campo optimizarán con facilidad las dosis efectivas y los regímenes de administración determinados por las buenas prácticas médicas y la condición clínica del paciente individual.

Típicamente, se puede utilizar una dosis de aproximadamente entre 0,001 µg/kg de peso corporal/día y 1.000 µg/kg de peso corporal/día, pero más o menos, como un médico cualificado reconocerá, se pueden utilizar, por ejemplo de 1000 µg/kg de peso corporal/día a 10mg/kg de peso corporal/día. Las dosis típicas pueden contener desde un límite mínimo de unos 0,5 µg, 1 µg, 5 µg, 10 µg, 50 µg a 100 µg hasta un límite máximo de unos 100 µg, 500 µg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg o incluso 200 mg del compuesto farmacéutico al día. También se contemplan otros rangos de dosis como de 0,1 µg a 1 mg del compuesto por dosis. Por tanto, algunos ejemplos de dosis pueden ser 30, 60, 120, 240, o 360 µg del compuesto por dosis. Las dosis por día se pueden administrar en dosis unitarias discretas, de forma continua en un período de 24 horas o cualquier parte de la misma las 24 horas. El número de dosis al día puede ser de entre una a cuatro por día, aunque podrían ser más. La dosis se puede administrar una o más veces al día, o con una frecuencia menor, como una o más veces a la semana o una o más veces al mes y se puede administrar conjuntamente con otras composiciones descritas en el presente. Cabe señalar que los presentes métodos y composiciones no se limitan a las dosis aquí mencionadas.

Típicamente, una dosis efectiva se encontrará en el rango aproximadamente de entre 1 y 30 µg a unos 5 mg/día, aproximadamente de entre 10 a 30 µg a unos 2 mg/día, aproximadamente de entre 5 a 100 µg a unos 1 mg/día, o aproximadamente de entre 5 µg a unos 500 µg/día, para un paciente de 50 kg, administrada en una única dosis o en varias. En algunas realizaciones, las dosis se encuentran entre unos 0,01 µg/kg/dosis a unos 100 µg/kg/dosis. En otras realizaciones, la composición es una formulación para administrar una dosis del compuesto proporcionado que oscila entre 1 µg/kg a 100 mg/kg de peso corporal/día o a dosis que oscilan entre 0,1 mg/kg a unos 50 mg/kg de peso corporal/día. La dosificación para determinadas vías, por ejemplo la administración oral, se puede incrementar para compensar una reducción de la biodisponibilidad hasta niveles, por ejemplo, 5-100 veces menores.

La administración continua se puede realizar en forma de infusiones continuas. Algunos ejemplos de dosis y tasas de infusión incluyen de 0,005 nmol/kg a unos 20 nmol/kg por dosis discreta o de unos 01/pmol/kg/min a unos 10 pmol/kg/min en una infusión continua. Estas dosis e infusiones se pueden aplicar mediante administración intravenosa (i.v.) o subcutánea (s.c.). Algunos ejemplos de dosis total/administración de la composición farmacéutica proporcionada i.v. pueden ser de unos 2µg a unos 8 mg al día, mientras que la dosis total/administración de la composición farmacéutica proporcionada s.c. puede ser de unos 6 µg a unos 16 o 24 mg al día.

La frecuencia de dosificación dependerá en parte de los parámetros farmacocinéticos de los agentes y las vías de administración. Las formulaciones farmacéuticas pueden influir en el estado físico, la estabilidad, la tasa de liberación *in vivo* y la tasa de eliminación *in vivo* de los agentes administrados. Dependiendo de la vía de administración, se puede calcular una dosis adecuada en función del peso corporal, las áreas de la superficie corporal o el tamaño del órgano. Las personas con los conocimientos habituales en el campo realizan rutinariamente los cálculos más precisos necesarios para determinar la dosis de tratamiento adecuada sin una experimentación indebida, especialmente teniendo en cuenta los ensayos y la información sobre la dosificación divulgados en el presente, así como los datos farmacocinéticos observados en animales o ensayos clínicos con seres humanos.

Los siguientes Ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención, aunque sin limitar su alcance.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Los péptidos NMX descritos en el presente se realizaron siguiendo métodos estándar para la síntesis de polipéptidos. A menos que se indique lo contrario, todos los ejemplos de péptidos NMX, péptidos FNX, agonistas del receptor de NMS, o análogos o derivados de los mismos, descritos en el presente tienen el extremo C-terminal amidado.

5 Los polipéptidos fueron sintetizados en un sintetizador de péptidos de flujo continuo Pioneer™ (Applied Biosystems, Foster City, CA) utilizando resina PAL-PEG-PS™ (Applied Biosystems) con una carga de 0,2 mmol/g (escala 0,25 mmol). Los residuos de aminoácidos Fmoc (4,0 eq, 1.0 mmol) se activaron utilizando 4,0 eq HBTU, 4,0 eq de HOBT, 10 8,0 eq DIEA y se unieron a la resina durante una hora. El grupo Fmoc fue retirado mediante tratamiento con un 20% (v/v) de piperidina en dimetilformamida. La desprotección final y el clivaje del péptido con respecto al soporte sólido se realizó mediante tratamiento de la resina con un reactivo B (93% ácido trifluoroacético (TFA), 3% fenol, 3% agua y 1% triisopropilsilano) durante 2-3 horas. El péptido clivado fue precipitado utilizando metil tert-butil éter, se convirtió en gránulos mediante centrifugación y fue liofilizado. Los gránulos se disolvieron de nuevo en agua (10-15 mL), se filtraron y purificaron a través de una HPLC de fase inversa, utilizando una columna C-18 y un gradiente de 15 acetronitrilo/agua que contenía 0,1% de TFA. El producto purificado fue liofilizado y analizado mediante ESI-LC/MS y HPLC analítica, y se demostró que era puro (>98%). Todos los resultados masivos coincidieron con los valores calculados.

20 Alternativamente, los polipéptidos se colocaron en un sintetizador de péptidos Symphony® (Protein Technologies, Inc., Woburn, MA) utilizando una resina de amida Rink (Novabiochem, San Diego, CA) con una carga de 0,43-0,49 mmol/g a 0,050-0,100 mmol. Los residuos de aminoácidos Fmoc (Applied Biosystems; 5,0 eq, 0,250-0,500 mmol) fueron disueltos a una concentración de 0,10 M en 1-metil-2-pirrolidinona. Todos los demás reactivos (HBTU, 1 - hidroxibenzotriazol hidrato y N,N- diisopropiletilamina) se prepararon como soluciones de 0,55 M 25 dimetilformamida. Los aminoácidos Fmoc protegidos se unieron entonces al aminoácido unido a la resina utilizando HBTU (2,0 eq, 0,100-0,200 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (1.8 eq, 0,090-0,18 mmol), N,N-diisopropiletilamina (2,4 eq, 0,120-0,240 mmol) durante 2 horas. Tras la unión del último aminoácido, el péptido fue desprotegido utilizando un 20% (v/v) de piperidina en dimetilformamida durante una hora. Una vez que se ha completado la 30 secuencia del péptido, se programa el sintetizador de péptidos Symphony® para clivar la resina. El clivado con ácido trifluoroacético (TFA) del péptido y la resina se realizó utilizando una mezcla reactiva compuesta de 93% de TFA, 3% de fenol, 3% de agua y 1% de triisopropilsilano. El péptido clivado fue precipitado utilizando metil tert-butil éter, se convirtió en gránulos mediante centrifugación y fue liofilizado. Los gránulos se disolvieron en ácido acético, fueron liofilizados y posteriormente disueltos en agua, filtrados y purificados mediante una HPLC de fase inversa, utilizando una columna Cig y un gradiente de acetronitrilo/agua que contenía un 0,1% de TFA. Se empleó una HPLC 35 analítica para valorar la pureza del péptido y se confirmó la identidad mediante LC/MS y MALDI-MS.

Ejemplo 2

Se realizaron ensayos de la conducta animal para testar los efectos ansiolíticos y antipsicóticos de la administración del FN-38 (SEC. ID. N°: 5). Los ensayos conductuales realizados utilizan modelos animales aceptados en el campo 40 que demuestran las propiedades características de la respectiva condición clínica (p. ej., ansiedad, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo) y, por tanto, la validez aparente. Se sabe que estos ensayos conductuales específicos son sensibles a los fármacos ansiolíticos y antipsicóticos. Para estos ensayos, se administró el FN-38 a ratones, a dosis que oscilaban entre 0,1 y 10 mg/kg, por vía intraperitoneal, y se evaluó su comportamiento en el ensayo.

45 Hipertermia inducida por estrés

La temperatura corporal y la emocionalidad están interrelacionadas en los seres humanos y habitualmente el estrés provoca un aumento de la temperatura corporal (respuesta hipertérmica) en roedores. La respuesta térmica al estrés se utiliza habitualmente como indicación de una ansiedad o emocionalidad intensificada en roedores y la hipertermia 50 inducida por estrés (SIH) en ratones se considera que tiene una validez predictiva para determinados trastornos de estrés/ansiedad en seres humanos. El ensayo SIH valora el efecto de los ansiolíticos o agentes de ensayo sobre la SIH y mide los efectos intrínsecos de estos fármacos sobre la temperatura corporal central del animal. Véase, por ejemplo, Zethof *et al.*, 1994, *Physiol. Behav.* 55:109-115. Los ansiolíticos reducen el aumento de la temperatura corporal o respuesta hipertérmica, tras una exposición al estrés. La buspirona es un agonista parcial de 5-HT_{1A} y un agente ansiolítico conocido. Los animales fueron tratados con FN-38 (0,1, 1,0 o 10 mg/kg) o agentes de control (vehículo (agua) o 15 mg/kg buspirona) 60 minutos antes del ensayo. Los ratones fueron sometidos a dos mediciones secuenciales de la temperatura rectal separadas por 10 minutos. El estrés de la primera medición provoca hipertermia, que se midió mediante la segunda medición de la temperatura. La diferencia entre las dos 55 temperaturas (temperatura Delta) era la hipertermia inducida por estrés. Los resultados de este ensayo se muestran en la FIG. 1 donde * es P<0,05 frente al control del vehículo. Como se muestra en la FIG. 1, la administración de FN-38 a 10 mg/kg, como la del ansiolítico de control positivo, buspirona, redujo la respuesta SIH. Los resultados del ensayo de la SIH demuestran la actividad ansiolítica de la administración de FN-38. 60

Enterramiento de esferas

El enterramiento de esferas se utiliza como modelo tanto para los trastornos de ansiedad como para los trastornos obsesivo-compulsivos. Véase, por ejemplo, Chaki *et al.*, 2003, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 304:818-826. Los ansiolíticos suprimen la actividad de enterramiento de esferas. La benzodiazepina clordiazepóxido (CDP) es un agente ansiolítico conocido. A los ratones se les inyectó el agente de ensayo (FN-38 (SEC. ID. N°: 5) a 0,1, 1,0 o 10 mg/kg, 15 mg/kg de CDP, o el vehículo (agua), 15-30 minutos antes del ensayo. Los ratones se pusieron entonces individualmente en jaulas limpias que contenían 5 cm de serrín y 20 esferas separadas de forma uniforme en filas de cinco. Se registró el número de esferas enterradas en 30 minutos. Los resultados de este ensayo se muestran en la FIG. 2 donde * es $P < 0,05$ frente al control del vehículo. Como se muestra en la FIG. 2, la administración de FN-38 a 10 mg/kg, como la del ansiolítico de control positivo, CDP a 15 mg/kg, redujo el número de esferas enterradas. Estas reducciones en el enterramiento de esferas fueron estadísticamente significativas. Los resultados del ensayo de enterramiento de esferas demuestran la actividad ansiolítica y la actividad frente al trastorno obsesivo-compulsivo del FN-38.

Locomoción inducida por fenciclidina (PCP)

El test de la locomoción inducida por PCP se emplea con cámaras de actividad de campo abierto y mide la locomoción, la cría y la actividad estereotípica en condiciones inducidas por PCP/anfetamina. El ensayo tiene validez predictiva para algunos fármacos antipsicóticos que normalizan la hiperactividad y el comportamiento estereotípico observado con las anfetaminas y PCP. Véase, por ejemplo, Williams *et al.*, 2006, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 30:239-243. A los ratones se les inyectó el agente de ensayo (FN-38 (SEC. ID. N°: 5) a 0,1, 1,0 o 10 mg/kg, o el vehículo (agua)), 15-30 minutos antes de la inyección de 5 mg/kg de PCP. Entonces se colocó a los animales en el centro de un campo abierto y se registró la actividad durante 60 minutos. Los resultados de este ensayo con FN-38 a 10 mg/kg se muestran en la FIG. 3. Como se observa en la FIG. 3, la PCP provocó una respuesta característica de hiperlocomoción en los animales pretratados con el vehículo. La administración de FN-38 redujo de forma significativa esta hiperlocomoción, tal y como se aprecia por una reducción en la distancia total recorrida en todos los tipos valorados (total, central y periférica) en el ensayo de locomoción inducida por PCP. Los resultados del ensayo de locomoción inducida por PCP demuestran la actividad antipsicótica de la administración de FN-38.

Inhibición por estímulo previo

El ensayo de inhibición por estímulo previo (PPI) mide la respuesta refleja a una estimulación auditiva aplicada externamente (reflejo auditivo de sobresalto) y está relacionada con una deficiencia en la capacidad de regulación sensoriomotora observada en la esquizofrenia. El reflejo auditivo de sobresalto es una respuesta muy básica a fuertes estímulos exteroceptivos y se utiliza generalmente para evaluar la capacidad de reacción sensoriomotora en animales y seres humanos. Un leve estímulo auditivo (estímulo previo, 74 - 82 dB) producido antes del estímulo auditivo fuerte (120 dB) reduce la respuesta de sobresalto. Esta reducción de la respuesta de sobresalto se conoce como inhibición por estímulo previo. Véase, por ejemplo, Conti *et al.*, 2005, *Behavioral Neuroscience* 119:1052- 1060. Los antipsicóticos aumentan la capacidad del estímulo previo para reducir la respuesta refleja al estímulo fuerte. En efecto, algunos agentes psicotomiméticos, como la fenciclidina (PCP) y la quetamina, pueden reducir el porcentaje de inhibición por estímulo previo y estimular un estado pseudopsicótico en animales, que se puede mitigar con agentes antipsicóticos.

A los ratones se les inyectó el agente de ensayo (FN-38 (SEC. ID. N°: 5) a 0,1, 1,0 o 10 mg/kg, o el vehículo (agua)), 15 minutos antes del ensayo; o bien haloperidol a 1 mg/kg o el vehículo (10% DMSG), 30 minutos antes del ensayo. A continuación se colocaron los ratones en un soporte para animales y el soporte se colocó en una plataforma transductora de una cámara acústica. Se produjo un estímulo auditivo leve (estímulo previo) de 74,78 y 82 dB antes del estímulo auditivo fuerte de 120 dB. Se registró la cantidad de «reacción» de los animales al estímulo fuerte. Los resultados del ensayo de PPI con FN-38 a 10 mg/kg se muestran en la FIG. 4. Como se muestra en la FIG. 4, la administración de FN-38 a 10 mg/kg, al igual que la del antipsicótico de control positivo, haloperidol, aumentó el porcentaje de inhibición por estímulo previo a los niveles de intensidad de estímulo previo de 78 y 82 dB. El haloperidol es un antagonista del receptor de la dopamina y un agente antipsicótico de primera generación. Los resultados del ensayo de PPI respaldan los efectos antipsicóticos de la administración de FN-38.

Todas las patentes y otras referencias mencionadas en el presente son indicativas del nivel de cualificación de las personas con conocimientos en el campo a las que se asocian las referencias.

Una persona con conocimientos en el campo apreciará fácilmente que la presente invención está bien adaptada para obtener los objetivos y las ventajas mencionados, así como aquellos inherentes a los mismos. Los métodos, variaciones y composiciones descritos en el presente como realizaciones representativas en estos momentos se ofrecen únicamente a modo de ejemplo y no tienen por objeto limitar el alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un péptido FN-38 que tiene al menos un 80% de identidad de la secuencia con el péptido que se compone de la secuencia de aminoácidos FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRGYFLFRPRN-NH₂ (SEC. ID. N°: 5) para utilizarlo en el tratamiento de un trastorno psicótico o un trastorno de ansiedad en un sujeto que lo necesita.
2. El péptido FN-38 de la Reivindicación 1 para utilizarlo en el tratamiento del trastorno psicótico.
3. El péptido FN-38 para el uso de la Reivindicación 2 cuando el trastorno psicótico es esquizofrenia.
- 10 4. El péptido FN-38 para el uso de la Reivindicación 2 cuando el trastorno psicótico es esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno psicoafectivo, un trastorno paranoide, un trastorno psicótico breve, un trastorno psicótico compartido, un trastorno psicótico debido a una condición médica general o un trastorno psicótico inducido por el consumo de sustancias.
5. El péptido FN-38 para el uso de la Reivindicación 2 cuando el trastorno psicótico es un trastorno de personalidad o un trastorno de personalidad esquizotípico.
6. El péptido FN-38 de la Reivindicación 1 para utilizarlo en el tratamiento del trastorno de ansiedad.
- 15 7. El péptido FN-38 para el uso de la Reivindicación 6 cuando el trastorno de ansiedad es un trastorno del pánico, una fobia específica, una fobia social, un trastorno obsesivo-compulsivo, un trastorno de estrés postraumático, un trastorno de estrés agudo, un trastorno de ansiedad generalizada, un trastorno de ansiedad provocado por una condición médica o un trastorno de ansiedad inducido por el consumo de sustancias.
- 20 8. El péptido FN-38 para el uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1-7 cuando el péptido FN-38 tiene al menos un 90% de identidad de la secuencia con el péptido que se compone de la secuencia de aminoácidos FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRGYFLFRPRN-NH₂ (SEC. ID. N°: 5).
9. El péptido FN-38 para el uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1-7 cuando el péptido FN-38 se compone de la secuencia de aminoácidos
FLFHYSKTQKLGKSNVVEELQSPFASQSRGYFLFRPRN-NH₂ (SEC. ID. N° 5).
- 25 10. El péptido FN-38 para el uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1-11 cuando el péptido se va a administrar en combinación con un antidepresivo tricíclico, un inhibidor de la monoamino oxidasa, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina o un antipsicótico de segunda generación.

30

FIG. 1

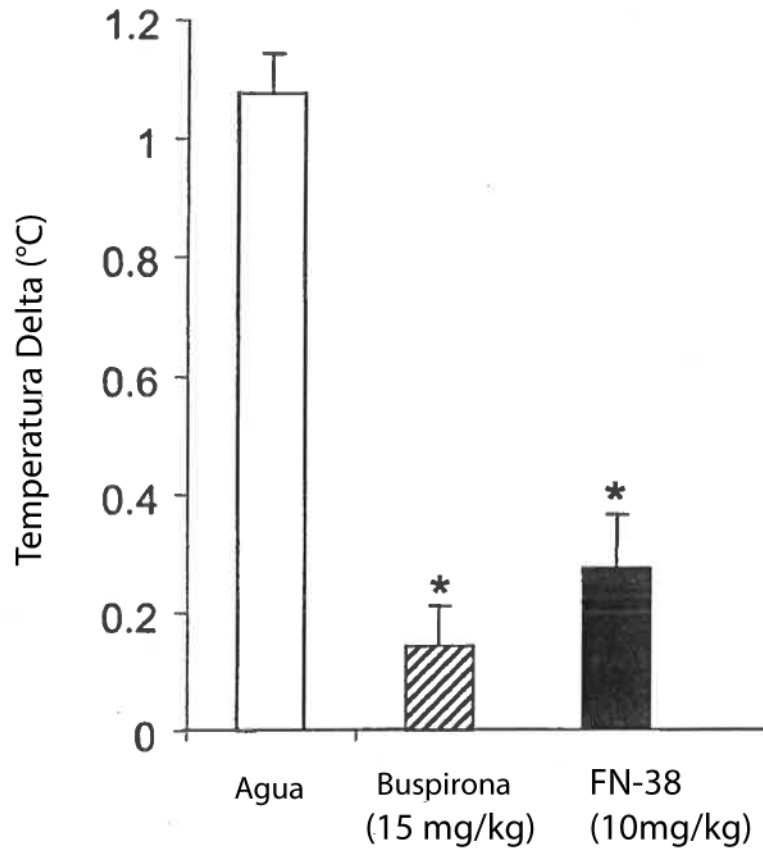


FIG. 2

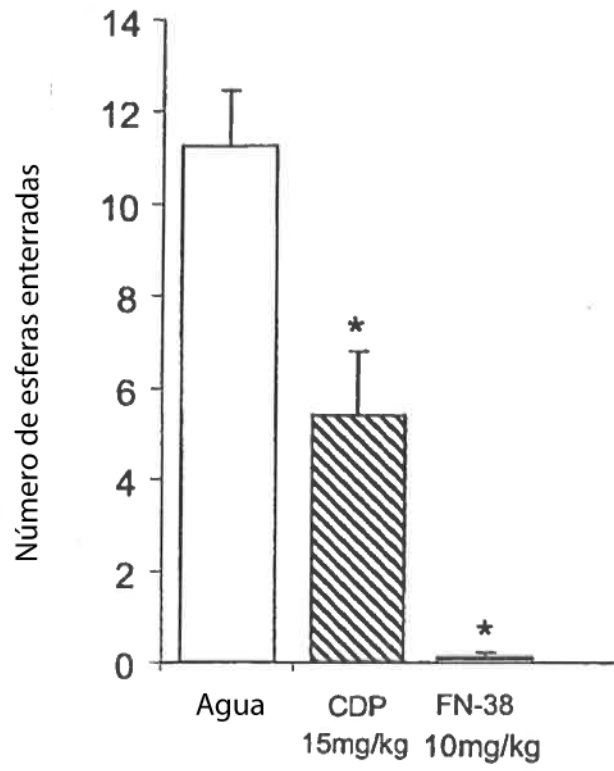


FIG. 3

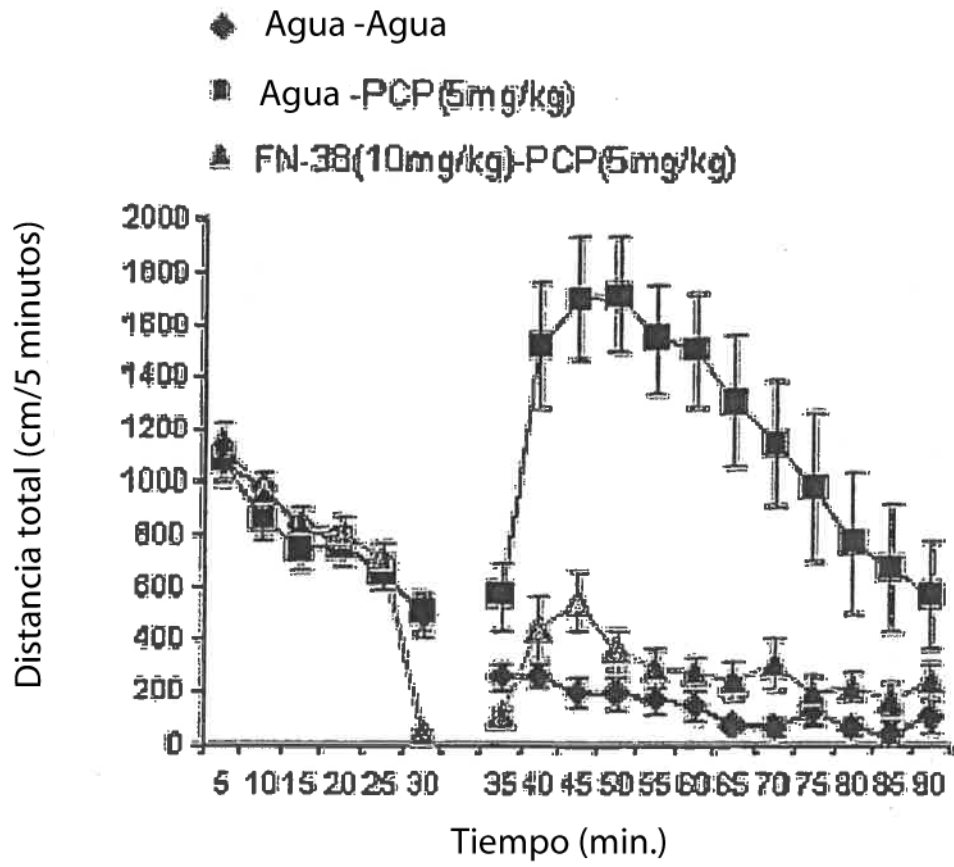


FIG. 4

