

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 501**

51 Int. Cl.:

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 38/04 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2010 E 10757953 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2413954**

54 Título: **Composición que comprende VIP o sus fragmentos activos para su uso en el tratamiento de la fibrosis aórtica**

30 Prioridad:

02.04.2009 AU 2009901425

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

23.05.2014

73 Titular/es:

**VECTUS BIOSYSTEMS PTY LIMITED (100.0%)
3-11 Primrose Avenue
Rosebery, NSW 2018, AU**

72 Inventor/es:

DUGGAN, KAREN, ANNETTE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 462 501 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

Composición que comprende VIP o sus fragmentos activos para su uso en el tratamiento de la fibrosis aórtica

5 **CAMPO TÉCNICO**

Esta invención se refiere a composiciones y métodos para el tratamiento terapéutico o profiláctico de la fibrosis aórtica. En particular, esta invención trata sobre composiciones que comprenden VIP o ciertos fragmentos activos de VIP y su uso en el tratamiento de la fibrosis aórtica.

10

ANTECEDENTES

15 Cualquier discusión de la técnica anterior a lo largo de la memoria descriptiva no debe considerarse en modo alguno como una admisión de que tal técnica anterior es ampliamente conocida o forma parte del conocimiento general común en el campo.

20 La incidencia de afecciones tales como los accidentes cerebrovasculares y la demencia están relacionados más estrechamente con el nivel de la presión sanguínea sistólica que de la presión sanguínea diastólica. Se pensaba que las elevaciones de la presión sanguínea sistólica ocurrían como consecuencia de una producción disminuida del factor relajante derivado del vasodilatador endotelial intrínseco (EDRF, por sus siglas en inglés) u óxido nítrico (NO) que daba como resultado un tono vascular elevado o vasoconstricción. Esto explica el aumento en la presión sanguínea sistólica pero no explica el descenso en la presión sanguínea diastólica ni el aumento de la presión diferencial que se asocian con un riesgo cardiovascular mayor. Únicamente cambios estructurales en el vaso sanguíneo principal, la aorta, que reducen la distensibilidad y por lo tanto reducen la capacidad de la aorta para relajarse y absorber la onda de presión sistólica así como a experimentar retracción elástica durante el llenado cardiaco o diástole pueden explicar este fenómeno. La pérdida de fibras elásticas y su reemplazo por colágeno así como la alteración de las fibras del músculo liso debido a un aumento en las cantidades de colágeno y tejido fibroso dan como resultado un descenso en la elasticidad y distensibilidad. Estos cambios en la pared aórtica causan rigidez, la cual a su vez provoca una onda reflectante como respuesta a la onda de presión de la sístole cardiaca. El efecto de la onda reflectante consiste en el aumento e incremento adicional de la presión sanguínea sistólica. El aumento de la rigidez también evita la retracción elástica durante el llenado cardiaco, atenúa la capacidad del sistema vascular para mantener la presión sanguínea en la diástole y da como resultado una presión diastólica menor. La diferencia entre las presiones sistólica y diastólica se denomina presión diferencial. Un aumento en la presión diferencial (>90 mmHg) indica un riesgo absoluto elevado para eventos cardiovasculares tales como los accidentes cerebrovasculares.

35

40 Los agentes que reducen la presión sanguínea y que están disponibles en la actualidad abordan el aumento del componente vasoconstrictor de la presión sistólica y reducen tanto la presión sistólica como la diastólica en un grado similar. El fracaso de estos agentes a la hora de remodelar estructuralmente la aorta significa que, en pacientes con un aumento de la presión diferencial, el tratamiento está limitado por las reducciones en la presión diastólica. Como consecuencia, la presión sanguínea sistólica a menudo permanece por encima de los niveles objetivo recomendados. Por lo tanto, se mantiene el aumento de la presión diferencial, a pesar del tratamiento, o tal vez exacerbado por este, y este tipo de pacientes siguen presentando un riesgo elevado para los eventos cardiovasculares tales como los accidentes cerebrovasculares.

45

Por lo tanto, se necesitan agentes terapéuticos que prevengan y/o reviertan los cambios estructurales en la aorta. Es un objeto de la presente invención superar o mejorar al menos una de las desventajas de la técnica anterior o proporcionar una alternativa útil.

50 **COMPENDIO DE LA INVENCION**

La presente invención está definida por las reivindicaciones.

55 La presente invención trata sobre VIP y/o fragmentos de VIP y su uso en el tratamiento de la fibrosis aórtica. Las composiciones de la presente invención tienen la capacidad de prevenir el desarrollo o revertir la fibrosis establecida en la aorta y, por lo tanto, se pueden utilizar en un tratamiento tanto terapéutico como profiláctico.

60 La invención proporciona una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del péptido intestinal vasoactivo (VIP, por sus siglas en inglés, SEQ ID No. 1) o uno o más fragmentos VIP funcionales seleccionados entre la SEQ ID N.º 2, SEQ ID N.º 3, SEQ ID N.º 4, SEQ ID N.º 5, SEQ ID N.º 6, SEQ ID N.º 7, SEQ ID N.º 8, SEQ ID N.º 9, SEQ ID N.º 10, SEQ ID N.º 11, SEQ ID N.º 12, SEQ ID N.º 13, SEQ ID N.º 14, SEQ ID N.º 15 o SEQ ID N.º 16 para su uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de la fibrosis aórtica en un sujeto.

Preferentemente, las composiciones de acuerdo con la presente invención se administran conjuntamente con un portador farmacéuticamente aceptable, el cual puede ser cualquiera de aquellos conocidos en la técnica o ideados de aquí en adelante y adecuados para el uso previsto. Así como portadores, la composición farmacéutica de la invención puede incluir otros ingredientes, incluidos colorantes, conservantes, tampones y antioxidantes, por ejemplo. En un caso de la presente descripción, se han de administrar conjuntamente con uno o más agentes activos útiles en el tratamiento de la fibrosis aórtica o afecciones cardíacas. Estos pueden formularse o administrarse, según se prefiera, por vía oral, intravenosa, intramuscular o subepidérmica.

Otros medios de administración, tales como parches, sólidos para inhalar, aerosoles nasales y similares, serán evidentes para los expertos en la técnica.

La cantidad farmacéuticamente eficaz de VIP o un fragmento de VIP activo variará de acuerdo con el paciente y/o con la gravedad de la afección que se va a tratar. El experto en la técnica puede determinar estas variables mediante la experimentación habitual. Un intervalo posológico adecuado, como un punto de inicio, se puede derivar de las dosis administradas en los modelos en animales descritos en la presente o haciendo referencia a los documentos PCT/AU2005/000835 y PCT/AU2006/001869. Las composiciones de la invención se pueden utilizar para prevenir o ralentizar la evolución de la fibrosis aórtica, así como para reducir el grado del establecimiento de la fibrosis o para prevenirla.

Con respecto al tratamiento profiláctico se sobreentenderá que dicho tratamiento beneficiaría en concreto a los sujetos que están en riesgo de desarrollar fibrosis aórtica. Como un ejemplo de sujetos en la categoría de riesgo son aquellos que tienen afecciones asociadas tales como aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia renal crónica, intoxicación crónica por vitamina D, vasculitis, diabetes, hipotiroidismo, hiperlipidemia, hipertensión sistólica aislada, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, insuficiencia renal terminal y aneurisma aórtico.

Preferentemente, el tratamiento profiláctico se utiliza para prevenir o ralentizar el desarrollo de la fibrosis aórtica en un sujeto. El tratamiento también se puede utilizar para prevenir o ralentizar la evolución de la fibrosis aórtica establecida, o como alternativa, para reducir el grado de la fibrosis aórtica establecida.

Será evidente para un experto en la técnica que puede ser necesario alterar el patrón de utilización de las composiciones de la invención para conseguir el efecto óptimo. Puede que sea necesario tener en cuenta la naturaleza de la enfermedad o afección así como su gravedad y cualquier riesgo subyacente o factores de predisposición.

Preferentemente, se administra VIP, o uno o más fragmentos funcionales de VIP, mediante una vía seleccionada entre intravenosa, intramuscular, por inyección subepidérmica, oral, sublingual o nasal.

Preferentemente, se administra VIP, o uno o más fragmentos funcionales de VIP, en una forma farmacéutica seleccionada entre comprimidos, cápsulas, polvos, formulaciones líquidas, de liberación prolongada o retardada, parches, sólidos para inhalar, aerosoles nasales y similares.

Se pretende que, entre otras cosas, el término "profiláctico" tal como se utiliza en el contexto de la presente invención englobe los tratamientos utilizados para prevenir o ralentizar el desarrollo de la fibrosis aórtica en el grupo de riesgo. Una elevada proporción de sujetos a los que se les puede proporcionar un tratamiento profiláctico puede que ya presenten signos de fibrosis aórtica o cardiopatía.

De acuerdo con un caso de la presente invención, el tratamiento de la fibrosis aórtica se consigue reduciendo la formación de colágeno o favoreciendo la degradación de colágeno en la aorta de un sujeto.

A menos que el contexto requiera claramente lo contrario, a lo largo de toda la descripción y las reivindicaciones, las palabras "comprende", "que comprende" y similares deben interpretarse en un sentido inclusivo opuesto a un sentido exclusivo o exhaustivo; es decir, en el sentido de "que incluye, pero sin carácter limitante".

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: Fibrosis aórtica en ratas después de 4 semanas de infusión de un vehículo de control o péptido con 5 pmol/kg/min.

Figura 2: Muestra el efecto de 4 semanas de tratamiento con VIP y diversos fragmentos de VIP con 5 pmol/kg/min en SHR con fibrosis en la pared aórtica. * p<0.005, ** p<0.0005 vs Infusión de control.

Figura 3: Muestra el efecto de 4 semanas de tratamiento con diversos fragmentos de VIP con 5 pmol/kg/min en SHR con fibrosis en la pared aórtica. * p<0.025, ** p<0.01, *** p<0.005 y **** p<0.001 vs Infusión de control.

Figura 4: Muestra el efecto de 4 semanas de tratamiento con diversos fragmentos de VIP con 5 pmol/kg/min en SHR con fibrosis en la pared aórtica.

DESCRIPCIÓN DE LA REALIZACIÓN PREFERIDA

5 Se ha descubierto en la actualidad que la molécula VIP como un todo actúa para prevenir, reducir o revertir la fibrosis aórtica. Además, a la vista de las opiniones comúnmente aceptadas en este campo, se ha descubierto de manera sorprendente que fragmentos de VIP que carecen de aminoácidos y motivos que se consideraban importantes para su función son, no obstante, agentes terapéuticos útiles que revierten o retrasan el inicio de la fibrosis aórtica, o previenen el inicio de la fibrosis en sujetos con riesgo de desarrollar una cardiopatía. Se pueden seleccionar, sin carácter limitante, fragmentos de VIP particularmente útiles entre VIP(4-12), VIP(4-16), VIP (4-10),
10 VIP (4-20), VIP (4-24), VIP (10-28), VIP (16-20), VIP (16-24), VIP (16-28), VIP (6-10), VIP (6-12), VIP (6-16), VIP (6-20), VIP (6-24) y VIP (6-28).

15 La utilización de composiciones farmacéuticas de la invención en el tratamiento de la fibrosis aórtica representa una nueva clase de agentes terapéuticos para estas afecciones. En la actualidad, no se dispone de tratamientos existentes para la fibrosis aórtica. Sin querer ceñirse a ningún mecanismo de acción particular, se cree que las preparaciones farmacéuticas de la invención puede que actúen virtualmente sobre todos los promotores conocidos de la fibrosis aórtica.

20 A partir de los presentes estudios, y sin querer ceñirse a la teoría, se postula que VIP o los fragmentos de VIP actúan como reguladores importantes para prevenir el desarrollo de la fibrosis y que la disminución de VIP puede desencadenar la síntesis de varios mediadores profibróticos, y de este modo causar una lesión aórtica. Los fragmentos de VIP de la presente invención parecen ser capaces de actuar básicamente como el VIP natural pero son más adecuados para las aplicaciones terapéuticas debido a su tamaño menor y, por lo tanto, su mayor estabilidad y facilidad de producción.

25 Se sobreentenderá que la presente descripción también engloba en su alcance ciertos análogos de los fragmentos de VIP, los cuales se basan en sustituciones conservadoras de uno o más aminoácidos de los fragmentos de VIP, con aminoácidos que no alteran las actividades biológicas de los fragmentos de VIP. Tales sustituciones serán muy conocidas por los expertos en la técnica y no requerirán más que un simple método de prueba y error utilizando técnicas bien establecidas. Por lo tanto, la expresión "fragmentos de VIP", tal como se utiliza en el contexto de la presente descripción, se pretende que englobe tales análogos.

30 Todas las secuencias se refieren al VIP y a los fragmentos de origen humano, pero debido al nivel sumamente elevado de conservación de aminoácidos, el VIP y los fragmentos de este derivados de otras especies de mamíferos también se contemplan y están englobados por la presente invención.

35 La presente invención también contempla composiciones farmacéuticas que incluyen VIP y/o fragmentos activos de VIP. Tales composiciones pueden incluir cualquier tipo de forma farmacéutica tal como comprimidos, cápsulas, polvos, formulaciones líquidas, de liberación prolongada o retardada, parches, sólidos para inhalar, aerosoles nasales y similares. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente otros ingredientes, tales como colorantes, conservantes, tampones y antioxidantes, por ejemplo. La forma física y el contenido de las formulaciones farmacéuticas contempladas son preparaciones convencionales que pueden ser formuladas por los expertos en el campo de la formulación farmacéutica y se basan en composiciones y principios bien establecidos descritos en, por ejemplo, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19.^a edición, 1995; *Farmacopea británica 2000* y en manuales y textos de formulación similares. Las composiciones de la presente invención también pueden incluir otros agentes activos útiles en el tratamiento de la fibrosis aórtica.

40 La vía y frecuencia de administración de las composiciones de la presente invención dependerán de los requerimientos del tratamiento y de la naturaleza de la molécula que se va a administrar. Por lo tanto, las formulaciones pueden prepararse de manera adecuada para su administración por inyección intravenosa, intramuscular o subepidérmica. VIP y/o los fragmentos de VIP también pueden ser adecuados para la administración por las mucosas tal como la administración oral, sublingual, nasal y similares. Los expertos en la técnica pueden establecer fácilmente estos parámetros.

45 Se ha mostrado que las composiciones farmacéuticas de la invención son eficaces para prevenir o ralentizar la evolución de la fibrosis aórtica así como para reducir el grado (disminución) de la fibrosis establecida y, por lo tanto, son importantes en las aplicaciones terapéuticas. Las composiciones de la presente invención son, por lo tanto, útiles para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la fibrosis aórtica. Estos son hallazgos importantes con respecto a la diversidad y gravedad de las afecciones que pueden tratarse con las composiciones de la presente invención.

50 La composiciones de la presente invención se pueden utilizar profilácticamente en sujetos con riesgo de desarrollar fibrosis aórtica. Como un ejemplo de los sujetos en la categoría de riesgo están aquellos que tienen afecciones

asociadas tales como aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia renal crónica, intoxicación crónica por vitamina D, vasculitis, diabetes, hipotiroidismo, hiperlipidemia, hipertensión sistólica aislada, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, insuficiencia renal terminal, aneurisma aórtico y similares.

- 5 Conservando el contenido de VIP de la aorta en un sujeto con fibrosis aórtica, o en riesgo de desarrollarla, mediante la utilización de las composiciones de la presente invención, se pueden lograr beneficios terapéuticos significativos, incluidos la reducción de la fibrosis, reducción en el nivel, producción o actividad de los mediadores profibróticos, reducción de la evolución de la fibrosis, reducción de la formación de colágeno o favorecimiento de la degradación de colágeno en la aorta.

10

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Toda la metodología general y técnicas se han descrito detalladamente en el documento PCT/AU2005/000835.

- 15 Ejemplo 1 – Secuencia de aminoácidos de VIP y fragmentos de VIP.
 SEQ ID N.º 1: VIP(I-28) - His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn
 SEQ ID N.º 2: VIP(4-12) - Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg
 SEQ ID N.º 3: VIP (4-16) - Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln
 20 SEQ ID N.º 4: VIP (4-10) - Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr
 SEQ ID N.º 5: VIP (4-20) - Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys
 SEQ ID N.º 6: VIP (4-24) - Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn
 SEQ ID N.º 7: VIP (10-28) - Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn
 25 SEQ ID N.º 8: VIP (16-20) - Gln-Met-Ala-Val-Lys
 SEQ ID N.º 9: VIP (16-24) - Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn
 SEQ ID N.º 10: VIP (16-28) - Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn
 SEQ ID N.º 11: VIP (6-10) - Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr
 30 SEQ ID N.º 12: VIP (6-12) - Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg
 SEQ ID N.º 13: VIP (6-16) - Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln
 SEQ ID N.º 14: VIP (6-20) - Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys
 SEQ ID N.º 15: VIP (6-24) - Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn
 35 SEQ ID N.º 16: VIP (6-28) - Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met- Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn

- Ejemplo 2 – Efecto de la infusión de fragmentos de VIP sobre la fibrosis aórtica en modelos de fibrosis en ratas. Se utilizaron dos modelos de fibrosis aórtica en animales (animales obtenidos a partir del *Australian Animal Resources*, Perth, Australia occidental, Australia).

- 40 i) Ratras SHR macho con una dieta con un 2.2% de sal
 ii) Ratras WKY macho con dietas con un 4.4% de sal

- 45 En cada modelo, a las ratas se les suministró aleatoriamente VIP(1-28), VIP(4-12), VIP(4-16), VIP (4-10), VIP (4-20), VIP (4-24), VIP (10-28), VIP (16-20), VIP (16-24), VIP (16-28), VIP (6-10), VIP (6-12), VIP (6-16), VIP (6-20), VIP (6-24) y VIP (6-28). Todos los péptidos se obtuvieron o fueron sintetizados por Auspep, Australia. Los fragmentos de VIP se disolvieron en solución de Hartman para los estudios de infusión posteriores.

- 50 Se comenzó a la edad de 12 semanas y se aclimató a las ratas a medidas mediante un manguito de un esfigmomanómetro para la cola y a la manipulación durante 2 semanas. Se las sometió a la inserción operativa de una minibomba osmótica (Alzet) la cual se diseñó para suministrar el vehículo solo (solución de Hartman (Baxter Health Corporation)-(Controles)) o VIP o fragmentos de VIP en una dosis de 5 pmol/kg/min por vía intravenosa.

- 55 La infusión continuó durante 4 semanas, durante las cuales se pesaron las ratas y se midió su presión sanguínea dos veces por semana. Al final del periodo de infusión de 4 semanas, se anestesió a las ratas y se recogieron sus aortas.

- 60 Tras la fijación en formol tamponado, se sometió a las aortas a inclusión en cera, se seccionaron y tiñeron con hematoxilina y eosina o con la tinción tricrómica de Masson (Lomb Scientific).

Para la cuantificación de la fibrosis aórtica, se digitalizaron veinte campos de cada aorta y se determinó el grado de

fibrosis en cada una en forma de área superficial porcentual utilizando el software Image-Pro Plus V5.0. A continuación se determinó el valor promedio para cada rata y posteriormente para cada grupo de infusión.

5 Las Figuras 1-4 muestran reducciones en la fibrosis aórtica que ocurrieron como resultado de la infusión durante 4 semanas de VIP y diversos fragmentos de VIP en las ratas SHR con una dieta de un 2.2% de sal.

10 La importancia de la presente invención para la asistencia sanitaria será evidente de manera inmediata para los expertos en la técnica tras la lectura de esta descripción. Las preparaciones farmacéuticas de la invención, las cuales actúan para prevenir la evolución de la lesión subyacente (fibrosis), o incluso revertir la fibrosis, poseen la capacidad de prevenir la escalada de enfermedad leve a grave y, por lo tanto, reducir sustancialmente la carga asistencial sanitaria. El tamaño global de ciertos fragmentos de VIP y su actividad los hace idealmente adecuados como objetivos del desarrollo de fármacos.

LISTADO DE SECUENCIAS

15 <110> Vectus Biosystems Pty Ltd

<120> COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS AÓRTICA

<130> 58725WOP00

<140> AU 2009901425

<141 > 2009-04-02

20 <160> 16

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 28

<212> PRT

25 <213> *Homo sapiens*

<400> 1

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25

30 <210>2

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

35 <400>2

Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg
 1 5

40 <210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 3

45 Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 1 5 10

<210> 4

<211> 7

50 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 4

Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr
 1 5

55 <210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 5

60 Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val

ES 2 462 501 T3

		1	5	10	15
		Lys			
	<210> 6				
	<211> 21				
5	<212> PRT				
	<213> <i>Homo sapiens</i>				
	<400>6				
		Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val			
10		1 Lys Lys Tyr Leu Asn	5	10	15
			20		
	<210> 7				
	<211> 19				
	<212> PRT				
15	<213> <i>Homo sapiens</i>				
	<400>7				
		Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser			
20		1 Ile Leu Asn	5	10	15
	<210> 8				
	<211> 5				
	<212> PRT				
	<213> <i>Homo sapiens</i>				
	<400> 8				
25					
			Gln Met Ala Val Lys		
			1	5	
30	<210> 9				
	<211> 9				
	<212> PRT				
	<213> <i>Homo sapiens</i>				
	<400>9				
35			Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn		
			1	5	
40	<210> 10				
	<211> 13				
	<212> PRT				
	<213> <i>Homo sapiens</i>				
	<400> 10				
		Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn			
		1	5	10	
45	<210> 11				
	<211> 5				
	<212> PRT				
	<213> <i>Homo sapiens</i>				
	<400> 11				
50			Phe Thr Asp Asn Tyr		
			1	5	
55	<210> 12				
	<211> 7				
	<212> PRT				
	<213> <i>Homo sapiens</i>				
	<400> 12				
			Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg		
			1	5	
60	<210> 13				
	<211> 11				
	<212> PRT				
	<213> <i>Homo sapiens</i>				
	<400> 13				
		Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln			
65	<210> 14		1	5	10

ES 2 462 501 T3

5	<211> 15 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 14	Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys 1 5 10 15
10	<210> 15 <211> 19 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 15	Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys 1 5 10 15 Tyr Leu Asn
15	<210> 16 <211> 23 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 16	Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys 1 5 10 15 Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn 20
20		
25		

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos funcionales del péptido intestinal vasoactivo (VIP) seleccionados entre la SEQ ID N.º 2, SEQ ID N.º 3, SEQ ID N.º 4, SEQ ID N.º 5, SEQ ID N.º 6, SEQ ID N.º 7, SEQ ID N.º 8, SEQ ID N.º 9, SEQ ID N.º 10, SEQ ID N.º 11, SEQ ID N.º 12, SEQ ID N.º 13, SEQ ID N.º 14, SEQ ID N.º 15 o SEQ ID N.º 16 o una cantidad farmacéuticamente eficaz del péptido intestinal vasoactivo (VIP SEQ ID N.º 1) para su uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de la fibrosis aórtica en un sujeto
- 10 .
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde el tratamiento previene o ralentiza el desarrollo de la fibrosis aórtica.
- 15 3. La composición de acuerdo de la reivindicación 1, donde el tratamiento previene o ralentiza la evolución de la fibrosis aórtica establecida o reduce el grado de la fibrosis aórtica establecida.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde el tratamiento terapéutico o profiláctico de la fibrosis aórtica consiste en reducir la formación de colágeno o favorecer la degradación de colágeno en la aorta.
- 20 5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde se administran el fragmento o los fragmentos funcionales de VIP mediante una vía seleccionada entre intravenosa, intramuscular, por inyección subepidérmica, oral, sublingual o nasal.
- 25 6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el fragmento o los fragmentos funcionales de VIP se administran en una forma farmacéutica seleccionada entre comprimidos, cápsulas, polvos, formulaciones líquidas, de liberación prolongada o retardada, parches, sólidos para inhalar, aerosoles nasales y similares.

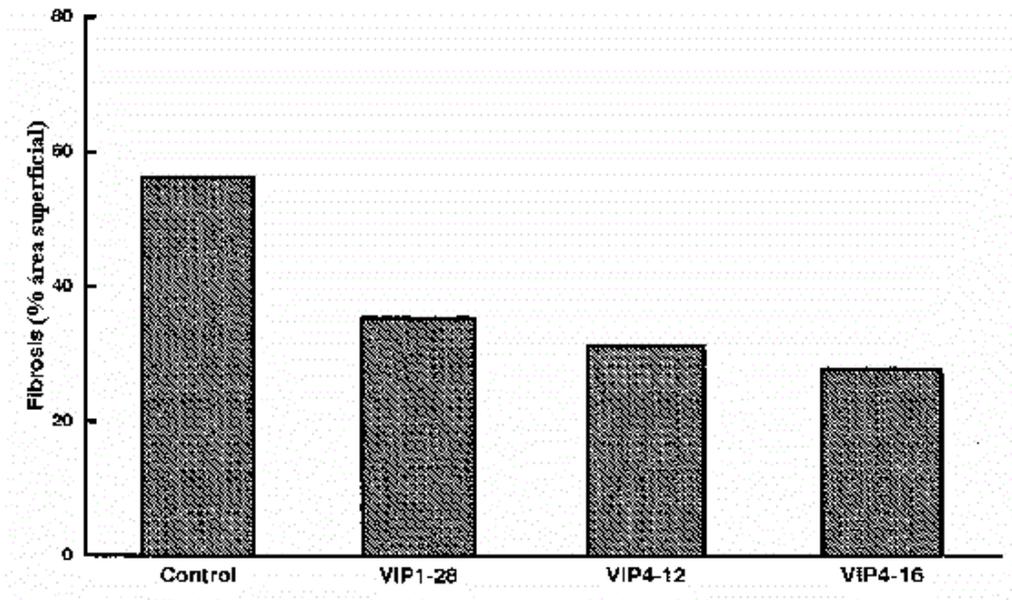


Figura 1: Fibrosis en aorta después de 4 semanas de infusión de un vehículo de control o péptido con 5pmol/kg/min durante 4 semanas.

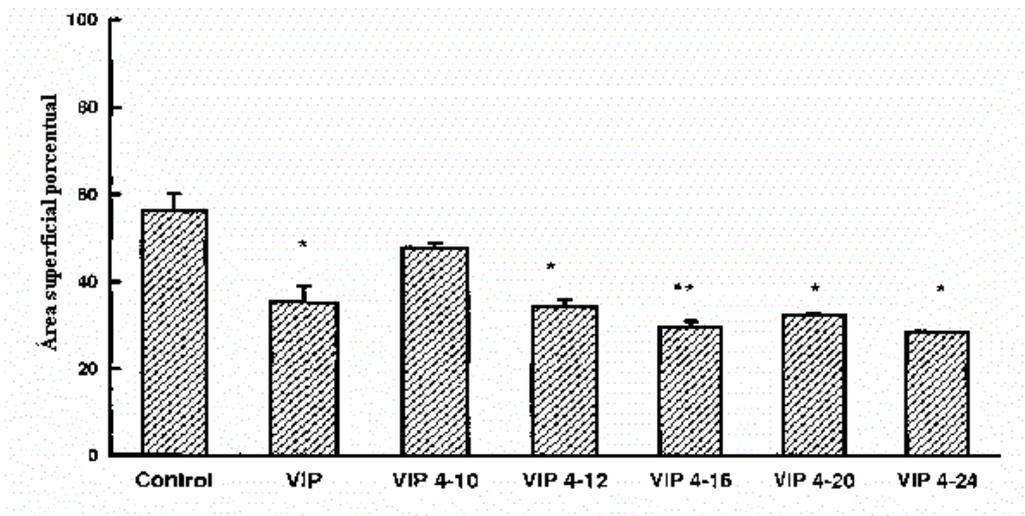


Figura 2: Muestra el efecto de 4 semanas de tratamiento con VIP y diversos fragmentos de VIP con 5 pmol/kg/min en SHR con fibrosis en la pared aórtica. *p < 0.005, **p < 0.0005 vs infusión de control.

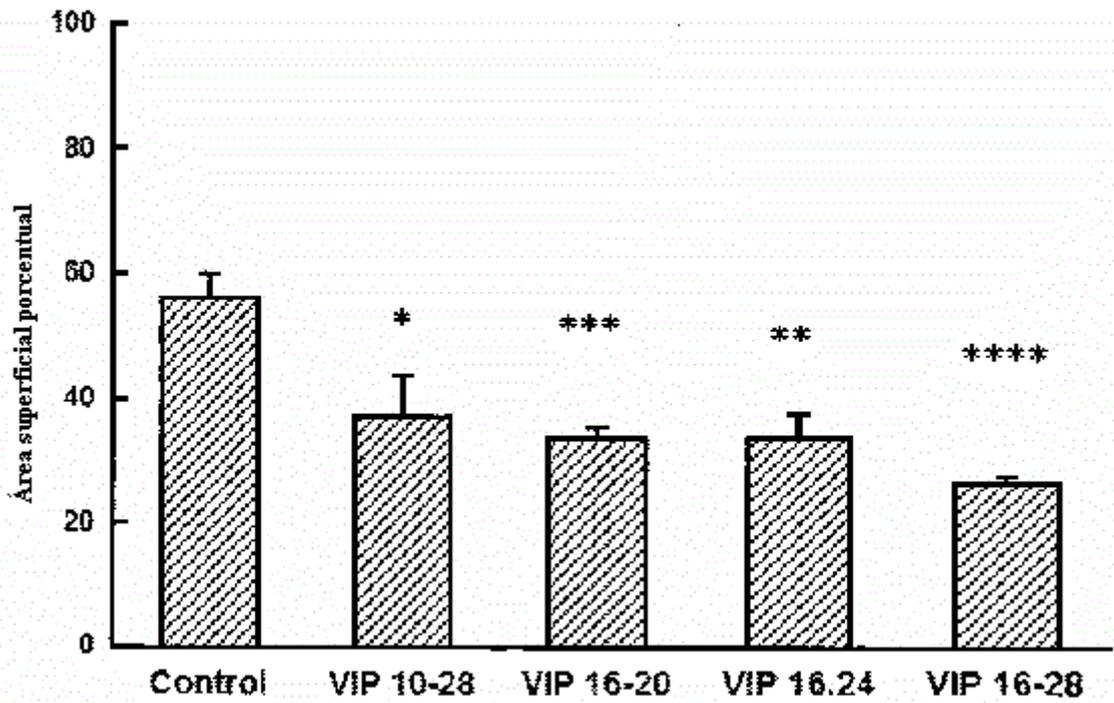


Figura 3: Muestra el efecto de 4 semanas de tratamiento con diversos fragmentos de VIP con 5pmol/kg/min en SHR con fibrosis en la pared aórtica. *p < 0.025, **p < 0.01, *** p < 0.005 y **** p < 0.001 vs infusión de control.

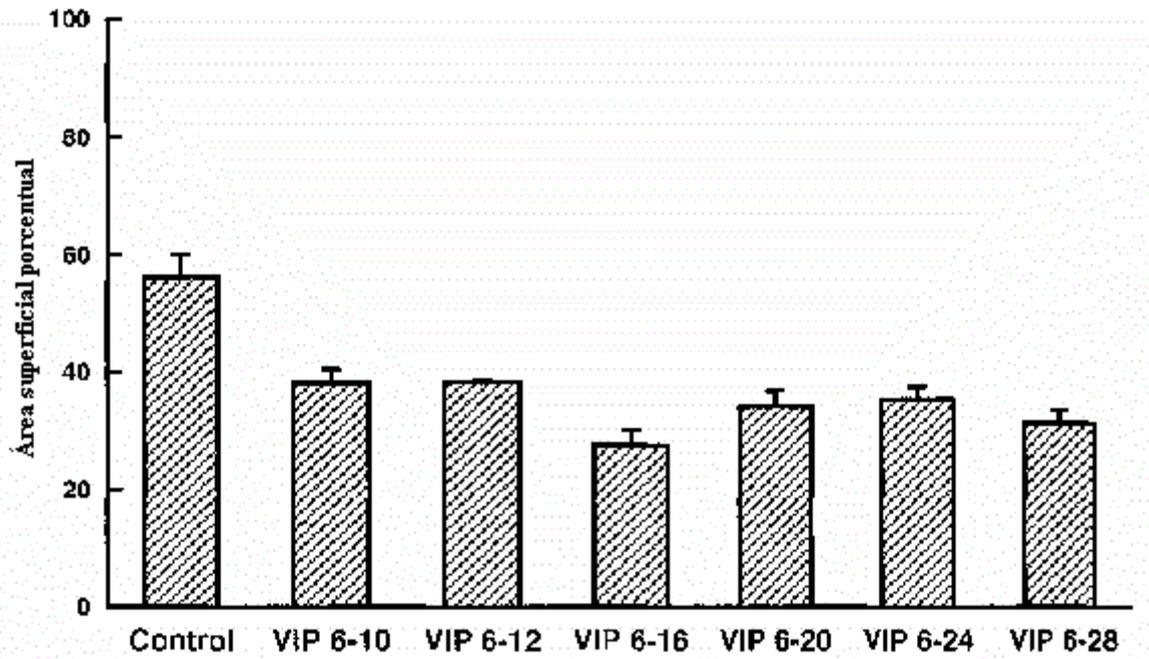


Figura 4: Muestra el efecto de 4 semanas de tratamiento con diversos fragmentos de VIP con 5pmol/kg/min en SHR con fibrosis en la pared aórtica.