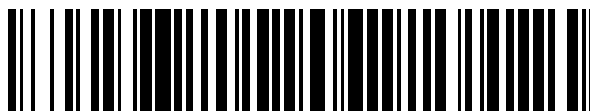


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 858**

51 Int. Cl.:

A61K 38/17 (2006.01)
A61K 38/04 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61K 38/22 (2006.01)
C07K 14/575 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2006 E 06817603 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014 EP 1976548**

54 Título: **Fragmentos de VIP y composiciones de los mismos**

30 Prioridad:

09.12.2005 AU 2005906947

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

02.12.2014

73 Titular/es:

**VECTUS BIOSYSTEMS LIMITED (100.0%)
3-11 PRIMROSE AVENUE
ROSEBERY, NSW 2018, AU**

72 Inventor/es:

DUGGAN, KAREN ANNETTE

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 523 858 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

Fragmentos de VIP y composiciones de los mismos

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a composiciones para el tratamiento terapéutico o profiláctico de fibrosis miocárdica o afecciones asociadas. En particular, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden determinados fragmentos activos de VIP y su uso en el tratamiento de la fibrosis miocárdica.

Antecedentes

- 10 De ningún modo debe considerarse que cualquier análisis de la técnica anterior en toda la memoria descriptiva sea una admisión de que dicha técnica anterior es ampliamente conocida o forma parte del conocimiento general común en el campo.

- 15 En la fibrosis miocárdica, miocardio se reemplaza por tejido fibroso o tejido cicatricial. Esto puede interferir con la flexibilidad del miocardio. Puede dar lugar a una disminución en la función y, finalmente, a insuficiencia cardíaca sintomática. El uso de VIP y determinados fragmentos de VIP en el tratamiento terapéutico y profiláctico de la fibrosis miocárdica y afecciones relacionadas se describió en el documento PCT/AU2005/000835, incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad.

- 20 Una visión convencional de la relación de estructura/función con respecto a la actividad de VIP es que los residuos aminoacídicos N-terminales (1-5) son importantes y necesarios para un suministro de señal una vez que el VIP se une a su receptor. Además, existen determinados residuos aminoacídicos en toda la molécula de VIP, distales al extremo N-terminal, que son importantes para la unión al receptor. Esto podría sugerir que los fragmentos de VIP que carecen de los residuos N-terminales o bien de porciones significativas que engloban los residuos de unión al receptor no serían completamente funcionales. Los estudios previos con dos fragmentos de VIP, descritos en el documento PCT/AU2005/000835, indican que se podían activar dichos fragmentos de VIP, al menos en el tratamiento de la fibrosis miocárdica.

- 25 Es un objetivo de la presente invención identificar los fragmentos adicionales de VIP que sean activos en el tratamiento de la fibrosis miocárdica, lo que superaría ciertas desventajas asociadas con el uso de toda la molécula de VIP o porciones grandes de la misma, o al menos proporcionan una alternativa útil.

El documento WO0243746 de la técnica anterior divulga el tratamiento de la hipertensión con VIP.

Sumario de la invención

- 30 A pesar de la visión que prevalece actualmente, sorprendentemente, se descubrió que la actividad de VIP y sus fragmentos en el tratamiento y/o prevención de la fibrosis miocárdica no está restringida por la delección de los residuos N-terminales de VIP o la mayoría de los residuos aminoacídicos responsables de la unión al receptor.

En un aspecto amplio, la invención se refiere a composiciones para el tratamiento profiláctico o terapéutico de fibrosis miocárdica o una afección asociada, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más fragmentos del péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) funcional.

- 35 La invención es la siguiente:

1. Una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptido intestinal vasoactivo (VIP) funcional seleccionado de: VIP(4-12), VIP (4-16), VIP(4-20), VIP(4-24) y sustituciones conservadoras de los mismos que no alteran la actividad biológica del péptido.
- 40 2. Una composición de acuerdo con el punto 1, para su uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de fibrosis miocárdica.
3. Una composición de acuerdo con el punto 1, para su uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de hipertensión.
4. Una composición de acuerdo con el punto 1, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de hipertensión en pacientes con fibrosis miocárdica.
- 45 5. Una composición para su uso de acuerdo con el punto 4, en la que la hipertensión está asociada con fibrosis miocárdica.
6. Una composición de acuerdo con el punto 1, o la composición para su uso de acuerdo con cualquiera de los puntos 2-5, administrada junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Una composición de acuerdo con el punto 1, o la composición para su uso de acuerdo con cualquiera de los puntos 2-6, administrada junto con uno o más de otros agentes activos útiles en el tratamiento de afecciones cardiovasculares.
- 5 8. Una composición de acuerdo con el punto 1, o la composición para su uso de acuerdo con cualquiera de los puntos 2-7, formulada para su administración por vía oral, intravenosa, intramuscular o subcuticular.
9. Una composición para su uso de acuerdo con el punto 2, en la que la composición evita o ralentiza la progresión de la fibrosis miocárdica establecida.
10. Una composición para su uso de acuerdo con el punto 2, en la que la composición reduce el grado de fibrosis establecida.
- 10 11. Una composición para su uso de acuerdo con el punto 2, en la que la composición es para su uso en el tratamiento de una o más afecciones asociadas con fibrosis miocárdica, seleccionadas de hipertensión, diabetes, miocarditis, insuficiencia cardíaca isquémica, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica, miocardiopatía, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva, tratamiento con fármacos usados en quimioterapia de cáncer, predisposición genética, síndrome de Conn, feocromocitoma y dieta hipersódica.
- 15 12. Una composición para su uso de acuerdo con el punto 11, en la que las afecciones asociadas con la fibrosis miocárdica incluyen afecciones que dan lugar a la generación de mediadores profibróticos o afecciones que predisponen al sujeto a fibrosis miocárdica.
13. Una composición de acuerdo con el punto 1, para su uso en la disminución de la presión arterial.
- 20 La divulgación proporciona una composición para el tratamiento profiláctico o terapéutico de fibrosis miocárdica o una afección asociada, comprendiendo la composición una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptido intestinal vasoactivo (VIP) funcional que tiene como secuencia de núcleo los residuos aminoácidos 6 a 10 del VIP natural, o sustituciones conservadoras de los mismos.
- Los fragmentos activos preferentes de VIP son VIP(4-16), VIP(6-16), VIP(6-10), VIP(6-12), VIP(6-20) y VIP(6-24), con la condición de que los fragmentos VIP (1-12) y VIP (6-28) no estén incluidos. Sin embargo, el uso de los fragmentos de VIP, incluyendo VIP (1-12) y VIP (6-28) para el tratamiento de fibrosis miocárdica y otras afecciones asociadas tales como hipertensión se engloban por la presente divulgación.
- 25 Los fragmentos activos preferentes de VIP son VIP(4-16), VIP(6-16), VIP(6-10), VIP(6-12), VIP(6-20) y VIP(6-24), con la condición de que los fragmentos VIP (1-12) y VIP (6-28) no estén incluidos. Sin embargo, el uso de los fragmentos de VIP, incluyendo VIP (1-12) y VIP (6-28) para el tratamiento de fibrosis miocárdica y otras afecciones asociadas tales como hipertensión se engloban por la presente divulgación.
- La cantidad farmacéuticamente eficaz de un fragmento de VIP activo variará de acuerdo con el paciente y/o con la gravedad de la enfermedad o afección. Estas variables se pueden comprobar por un experto en la técnica por experimentación rutinaria. Un intervalo de dosificación apropiada, como punto de partida, se puede derivar de las dosificaciones administradas en los modelos animales descritos en el presente documento, o con referencia al documento PCT/AU2005/000835.
- 30 La divulgación proporciona una composición para el tratamiento profiláctico o terapéutico de fibrosis miocárdica o una afección asociada, comprendiendo la composición una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptido intestinal vasoactivo (VIP) funcional que tiene como secuencia de núcleo los residuos aminoácidos 16 a 25 del VIP natural, o sustituciones conservadoras de los mismos.
- 35 La divulgación proporciona una composición para el tratamiento profiláctico o terapéutico de fibrosis miocárdica o una afección asociada, comprendiendo la composición una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptido intestinal vasoactivo (VIP) funcional seleccionados del grupo que consiste en VIP(4-16), VIP(6-16), VIP(6-10), VIP(6-12), VIP(10-28), VIP(16-28), VIP(6-20) y VIP(6-24), o sustituciones conservadoras de los mismos.
- 40 La divulgación proporciona una composición para el tratamiento profiláctico o terapéutico de fibrosis miocárdica o una afección asociada, comprendiendo la composición una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptido intestinal vasoactivo (VIP) funcional seleccionados del grupo enumerado en la tabla 1, o sustituciones conservadoras de los mismos.
- 45 Las composiciones de la invención se pueden administrar junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede ser cualquiera de los conocidos en la técnica o concebidos a continuación en el presente documento y adecuados para su uso destinado. Así como los vehículos, la composición farmacéutica de la invención puede incluir otros ingredientes, incluyendo tintes, conservantes, tampones y antioxidantes, por ejemplo. Las composiciones de la presente invención también pueden incluir agentes activos útiles en el tratamiento de afecciones cardiovasculares.
- 50 La composición farmacéutica de la invención puede tomar cualquier forma adecuada, pero es preferentemente adecuada para su administración por vía oral, intravenosa, intramuscular o subcuticular. Otros procedimientos de administración tales como parches, rapés, pulverizadores nasales y similares quedarán claros para los expertos en la técnica.

La divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento terapéutico de fibrosis miocárdica o una afección asociada en un sujeto, incluyendo el procedimiento administrar al sujeto con fibrosis miocárdica o una afección asociada, una composición de acuerdo con la invención.

- 5 Las composiciones de la invención se pueden usar para prevenir o ralentizar la progresión de la fibrosis miocárdica establecida, así como para reducir el grado de fibrosis establecida.

La divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento profiláctico de fibrosis miocárdica o una afección asociada en un sujeto, incluyendo el procedimiento administrar a un sujeto en riesgo de desarrollar fibrosis miocárdica o una afección asociada, una composición de acuerdo con la invención.

- 10 Con respecto al tratamiento profiláctico, se entenderá que un tratamiento de este tipo beneficiaría en particular a sujetos que tienen riesgo de desarrollar fibrosis miocárdica o una afección asociada. Como ejemplo de sujetos en la categoría de riesgo están los que tienen hipertensión, diabetes, miocarditis, insuficiencia cardíaca isquémica, fármacos tales como daunorubicina y otros que se usan en quimioterapia de cáncer, predisposición genética, otras afecciones tales como síndrome de Conn y feocromocitoma, dieta hipersódica y similares. El tratamiento profiláctico se puede usar para prevenir o ralentizar el desarrollo de fibrosis en el grupo de riesgo. Una alta proporción de sujetos puede tener ya signos de una insuficiencia cardíaca temprana en la ecocardiografía. Por ejemplo, dichos signos están presentes casi en un 80 % de los pacientes con hipertensión. La incidencia en diabéticos es incluso mayor.

La divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento profiláctico o terapéutico de insuficiencia cardíaca congestiva en un sujeto, incluyendo el procedimiento administrar al sujeto en riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

- 20 La divulgación proporciona un procedimiento de reducción de los niveles, inhibiendo o reduciendo la producción, de mediadores profibróticos en un sujeto, incluyendo el procedimiento administrar al sujeto una composición de acuerdo con la invención.

- 25 La divulgación proporciona un procedimiento de reducción de la formación de colágeno o de potenciación de la degradación de colágeno en el miocardio de un sujeto, incluyendo el procedimiento administrar al sujeto una composición de acuerdo con la invención.

La divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento terapéutico o profiláctico de hipertensión, incluyendo el procedimiento administrar al sujeto una composición de acuerdo con la invención.

La divulgación proporciona un procedimiento de disminución de la presión arterial en un sujeto, incluyendo el procedimiento administrar a un sujeto una composición de acuerdo con la invención.

- 30 Será evidente para un experto en la técnica que puede que sea necesario alterar el patrón de uso de las composiciones de la invención para un efecto óptimo. Puede que sea necesario tener en cuenta la naturaleza de la enfermedad o afección así como su gravedad.

- 35 Las afecciones asociadas, que se pueden someter a la prevención o tratamiento por las composiciones de la invención, pueden incluir hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica, miocarditis, miocardiopatía, disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva (para la que la fibrosis miocárdica puede ser una patología subyacente). La afección asociada también puede incluir afecciones que dan lugar a la generación de mediadores profibróticos o afecciones que predisponen al sujeto a fibrosis miocárdica, tales como, por ejemplo, hipertensión y/o ingesta hipersódica, enfermedades tales como diabetes y similares.

- 40 Otro aspecto de la divulgación incluye el uso de una composición de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de fibrosis miocárdica, o una afección asociada.

Aún otro aspecto de la divulgación proporciona el uso de una composición de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de insuficiencia cardíaca congestiva.

- 45 La divulgación se refiere a una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptido intestinal vasoactivo (VIP) funcional con la condición de que los fragmentos VIP (1-12) y VIP (6-28) no estén incluidos.

La divulgación se refiere a una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptido intestinal vasoactivo (VIP) funcional que tienen como secuencia de núcleo los residuos aminoácidos 6-10 o 16-25 del VIP natural, o sustituciones conservadoras de los mismos. Preferentemente, los fragmentos VIP (1-12) y VIP (6-28) no están incluidos.

- 50 Preferentemente, el fragmento de VIP es uno o más fragmentos seleccionados del grupo que consiste en: VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VIP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28), VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21),

VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28), VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VIP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28) o sustituciones conservadoras de los mismos.

- 5 La divulgación se refiere a una composición para el tratamiento profiláctico o terapéutico de fibrosis miocárdica o una afección asociada, comprendiendo la composición una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptido intestinal vasoactivo (VIP) funcional en la que el fragmento de VIP es uno o más fragmentos seleccionados del grupo que consiste en: VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VIP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27),
- 10 VIP(4-28), VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28), VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VIP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28) o sustituciones conservadoras de los mismos.
- 15 La divulgación se refiere a una composición para el tratamiento profiláctico o terapéutico de hipertensión, comprendiendo la composición una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptido intestinal vasoactivo (VIP) funcional en la que el fragmento de VIP es uno o más fragmentos seleccionados del grupo que consiste en: VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VIP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28)
- 20 VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28), VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VIP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(6-28), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28) o sustituciones conservadoras de los mismos.
- 25 Preferentemente, las composiciones de acuerdo con la presente invención se administran junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, se pueden administrar junto con uno o más de otros agentes activos útiles en el tratamiento de afecciones cardiovasculares. Por preferencia, se pueden formular para la administración por vía oral, intravenosa, intramuscular o subcuticular.
- 30 La divulgación se refiere a un procedimiento de tratamiento terapéutico o profiláctico de fibrosis miocárdica o una afección asociada en un sujeto, incluyendo el procedimiento administrar a un sujeto una composición que incluye una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptido intestinal vasoactivo (VIP) funcional que tienen como secuencia de núcleo los residuos aminoacídicos 6-10 o 16-25 del VIP natural, o sustituciones conservadoras de los mismos.
- 35 La divulgación se refiere a un procedimiento de tratamiento terapéutico o profiláctico de fibrosis miocárdica o una afección asociada en un sujeto, incluyendo el procedimiento administrar a un sujeto una composición de acuerdo con la presente invención.
- 40 La divulgación se refiere a un procedimiento de tratamiento terapéutico o profiláctico de fibrosis miocárdica o una afección asociada en un sujeto, incluyendo el procedimiento administrar a un sujeto una composición que incluye uno o más fragmentos de VIP seleccionados del grupo que consiste en VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VIP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28), VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28), VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VIP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25),
- 45 VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28) o sustituciones conservadoras de los mismos.
- Preferentemente, el procedimiento se usa para prevenir o ralentizar la progresión de la fibrosis miocárdica establecida, o de forma alternativa, para reducir el grado de fibrosis establecida.
- 50 Preferentemente, la afección asociada es hipertensión, diabetes, miocarditis, insuficiencia cardíaca isquémica, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica, miocarditis, miocardiopatía, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva (para la que la fibrosis miocárdica puede ser una patología subyacente), tratamiento con fármacos tales como daunorubicina y otros que se usan en quimioterapia de cáncer, predisposición genética, otras afecciones tales como síndrome de Conn y feocromocitoma, dieta hipersódica y similares.
- 55 Preferentemente, la afección asociada incluye afecciones que dan lugar a la generación de mediadores profibróticos o afecciones que predisponen al sujeto a fibrosis miocárdica.
- Preferentemente, el tratamiento profiláctico se usa para prevenir o ralentizar el desarrollo de fibrosis en el grupo en riesgo.

Preferentemente, la afección es hipertensión y/o ingesta hipersódica, enfermedades tales como diabetes y similares. Lo más preferentemente, la afección es hipertensión.

La divulgación se refiere a un procedimiento de tratamiento terapéutico o profiláctico de fibrosis miocárdica reduciendo la hipertensión, incluyendo el procedimiento administrar a un sujeto que lo necesita o en riesgo, una composición que incluye un fragmento de VIP.

La divulgación se refiere a un procedimiento de tratamiento terapéutico o profiláctico de fibrosis miocárdica reduciendo la hipertensión, incluyendo el procedimiento administrar para una afección asociada una composición que incluye uno o más fragmentos de VIP seleccionados del grupo que consiste en VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VIP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28), VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28), VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VIP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(6-28), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28) o sustituciones conservadoras de los mismos.

Preferentemente, el procedimiento se usa para prevenir o ralentizar la progresión de fibrosis miocárdica establecida.

Preferentemente, el procedimiento se usa para reducir el grado de fibrosis establecida.

En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento de disminución de la presión arterial que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una composición que incluye una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más de péptido intestinal vasoactivo (VIP) y/o fragmento activo del mismo con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La divulgación se refiere a un procedimiento de disminución de la presión arterial que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una composición que incluye una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptido intestinal vasoactivo (VIP) funcional que tienen como secuencia de núcleo los residuos aminoacídicos 6-10 o 16-25 del VIP natural, o sustituciones conservadoras de los mismos.

La divulgación se refiere a un procedimiento de disminución de la presión arterial, incluyendo el procedimiento administrar a un sujeto una composición que incluye uno o más fragmentos de VIP seleccionados del grupo que consiste en VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VIP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28), VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28), VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VIP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(6-28), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28) o sustituciones conservadoras de los mismos.

La divulgación se refiere a un procedimiento de tratamiento de la hipertensión que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una composición que incluye una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptido intestinal vasoactivo (VIP) funcional que tienen como secuencia de núcleo los residuos aminoacídicos 6-10 o 16-25 del VIP natural, o sustituciones conservadoras de los mismos.

La divulgación se refiere a un procedimiento de tratamiento de la hipertensión que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una composición que incluye una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptido intestinal vasoactivo (VIP) funcional que tienen como secuencia de núcleo los residuos aminoacídicos 6-10 o 16-25 del VIP natural, o sustituciones conservadoras de los mismos.

La divulgación se refiere a un procedimiento de tratamiento terapéutico o profiláctico de hipertensión, incluyendo el procedimiento administrar a un sujeto una composición que incluye uno o más fragmentos de VIP seleccionados del grupo que consiste en VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VIP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28), VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28), VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VIP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(6-28), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28) o sustituciones conservadoras de los mismos.

Preferentemente, el sujeto tiene fibrosis miocárdica o una afección asociada.

La divulgación se refiere a un procedimiento de reducción de los niveles, inhibiendo o reduciendo la producción, de mediadores profibróticos en un sujeto, incluyendo el procedimiento administrar al sujeto una composición de acuerdo con la presente invención.

La divulgación se refiere a un procedimiento de reducción de la formación de colágeno o de potenciación de la degradación de colágeno en el miocardio de un sujeto, incluyendo el procedimiento administrar al sujeto una composición de acuerdo con la invención.

5 La divulgación se refiere al uso de una composición de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de fibrosis miocárdica o una afección asociada

Preferentemente, el uso es para prevenir o ralentizar la progresión de fibrosis miocárdica establecida. De forma alternativa, el uso es para prevenir o ralentizar el desarrollo de fibrosis en un grupo de riesgo. También preferentemente, el uso es para reducir el grado de fibrosis establecida.

10 Preferentemente, la afección asociada es hipertensión, diabetes, miocarditis, insuficiencia cardíaca isquémica, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica, miocarditis, miocardiopatía, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva (para la que la fibrosis miocárdica puede ser una patología subyacente), tratamiento con fármacos tales como daunorubicina y otros que se usan en quimioterapia de cáncer, predisposición genética, otras afecciones tales como síndrome de Conn y feocromocitoma, dieta hipersódica y similares.

15 Preferentemente, la afección asociada incluye afecciones que dan lugar a la generación de mediadores profibróticos o afecciones que predisponen a un sujeto a fibrosis miocárdica. Preferentemente, la afección es hipertensión y/o ingesta hipersódica, enfermedades tales como diabetes y similares.

La divulgación se refiere al uso de una composición que incluye uno o más fragmentos de VIP seleccionados del grupo que consiste en VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VIP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28),
20 VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28), VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VIP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28) o sustituciones conservadoras de los mismos en la fabricación de un medicamento para el
25 tratamiento terapéutico o profiláctico de fibrosis miocárdica o una afección asociada.

La divulgación se refiere al uso de una composición que incluye uno o más fragmentos de VIP seleccionados del grupo que consiste en VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VIP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28),
30 VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28), VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VIP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(6-28), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28) o sustituciones conservadoras de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico o profiláctico de fibrosis miocárdica reduciendo la hipertensión.

35 La divulgación se refiere al uso de VIP o un fragmento del mismo en la fabricación de un medicamento para la disminución de la presión arterial en un sujeto. Preferentemente, los fragmentos de VIP es uno o más fragmentos de VIP seleccionados del grupo que consiste en VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VIP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28), VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16),
40 VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28), VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VIP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(6-28), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28).

La divulgación se refiere al uso de un VIP en la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico o profiláctico de hipertensión. Preferentemente, el fragmento de VIP es uno o más fragmentos de VIP seleccionados del grupo que consiste en VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VIP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28), VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28),
50 VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VIP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(6-28), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28).

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Comparación del grado de fibrosis miocárdica en ratas WKY con dieta hipersódica después de 4 semanas de infusión del vehículo, VIP(6-16) o VIP(4-16).
55

Figura 2: Comparación de fibrosis miocárdica en ratas de 14 semanas de edad (tiempo cero), a continuación con dieta hipersódica durante 4 semanas y que reciben infusión de vehículo o bien infusión de VIP(6-16) (5 pmol/kg/min) durante 4 semanas.

5 Figura 3: Fibrosis miocárdica en ratas WKY de 18 semanas de edad después de 4 semanas con dieta hipersódica y tratadas con VIP(6-16), VIP(10-28), VIP(16-28), VIP(4-16) y VIP(1-12) o control de vehículo. Se infundieron todos los péptidos a una dosis de 5 pmol/kg/min durante 4 semanas.

Figura 4: Fibrosis miocárdica en ratas WKY de 18 semanas de edad después de 4 semanas con dieta hipersódica y tratadas con VIP natural, VIP(6-28), VIP(6-16), o control de vehículo. Se infundieron todos los péptidos a una dosis de 5 pmol/kg/min durante 4 semanas.

10 Figura 5: Fibrosis miocárdica en ratas WKY de 18 semanas de edad después de 4 semanas con dieta hipersódica y tratadas con VIP natural, VIP(6-28), VIP(10-28), VIP(16-28), VIP(4-16) y VIP(1-12) o control de vehículo. Se infundieron todos los péptidos a una dosis de 5 pmol/kg/min durante 4 semanas.

15 Figura 6: Presión arterial sistólica (SBP) en SHR después de 4 semanas con dieta hipersódica y tratadas con VIP(1-28), VIP(4-10), VIP(4-12), VIP(4-16), VIP(4-20), VIP(4-24) y VIP(4-28) o control. Se infundieron todos los péptidos a una dosis de 5 pmol/kg/min durante 4 semanas.

Figura 7: Presión arterial sistólica (SBP) en SHR después de 4 semanas con dieta hipersódica y tratadas con VIP(1-28), VIP(6-10), VIP(6-12), VIP(6-16), VIP(6-20), VIP(6-24) y VIP(6-28) o control. Se infundieron todos los péptidos a una dosis de 5 pmol/kg/min durante 4 semanas.

20 Figura 8: Presión arterial sistólica (SBP) en SHR después de 4 semanas con dieta hipersódica y tratadas con VIP(1-28), VIP(16-20), VIP(16-24) y VIP(16-28) o control. Se infundieron todos los péptidos a una dosis de 5 pmol/kg/min durante 4 semanas.

Figura 9: Presión arterial sistólica (SBP) en SHR después de 4 semanas con dieta hipersódica y tratadas con VIP(1-28), VIP(1-12) y VIP(10-28) o control. Se infundieron todos los péptidos a una dosis de 5 pmol/kg/min durante 4 semanas.

25 Descripción de la realización preferida

Ahora se ha descubierto, de forma bastante sorprendente en vista de las opiniones mantenidas bien aceptadas en este campo, que los fragmentos de VIP que carecen de aminoácidos y motivos considerados importantes para su función son, no obstante, agentes terapéuticos útiles para invertir o retrasar la aparición de fibrosis miocárdica, o para prevenir la aparición de fibrosis en sujetos en riesgo de desarrollar fibrosis miocárdica. Por tanto, los fragmentos de VIP también son útiles en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.

30 El uso de las composiciones farmacéuticas de la invención en el tratamiento de fibrosis miocárdica o afecciones asociadas representa una nueva clase de agentes terapéuticos para estas afecciones. Normalmente, los tratamientos existentes para fibrosis miocárdica o afecciones asociadas dirigen uno, o a lo sumo dos, de los mecanismos causantes conocidos en la fibrosis miocárdica. Sin quedar vinculado por ningún mecanismo de acción particular, se cree que las preparaciones farmacéuticas de la invención pueden dirigir virtualmente todos los promotores actualmente conocidos de fibrosis miocárdica.

35 En base a los presentes estudios, y sin quedar vinculado a ninguna teoría, se postula que los fragmentos de VIP actúan como regulador principal para prevenir el desarrollo de fibrosis y que la reducción de VIP puede desencadenar la síntesis de varios mediadores profibróticos, provocando de este modo lesión miocárdica. Parece que los fragmentos de VIP de la presente invención pueden actuar casi de la misma manera que el VIP natural pero son más adecuados para aplicaciones terapéuticas debido a su menor tamaño y, por tanto, estabilidad incrementada y facilidad de fabricación.

40 Además, y de forma inesperada, en el presente trabajo, varios fragmentos que carecen de determinados residuos aminoacídicos y dominios que se cree que son importantes para su función han demostrado que son activos. Los fragmentos particularmente útiles son VIP(6-16), VIP(16-28), VIP(10-28), VIP(6-12), VIP(6-10), VIP(6-20), VIP(6-24) y VIP(4-16). Además, también se espera que sean útiles los fragmentos enumerados en la tabla 1. Los fragmentos VIP(1-12) y VIP(6-28) se han descritos anteriormente.

45 Se entenderá que la presente divulgación también engloba dentro de su alcance determinados análogos de los fragmentos de VIP que se basan en la sustitución conservadora de uno o más aminoácidos de los fragmentos de VIP con aminoácidos que no alteran las actividades biológicas de los fragmentos de VIP. Dichas sustituciones serían bien conocidas para los expertos en la técnica y no se necesitaría más que un simple ensayo y error usando técnicas bien establecidas. Por tanto, el término "fragmento de VIP" como se usa en el contexto de la presente divulgación pretende englobar dichos análogos.

Los fragmentos de VIP útiles se enumeran en la tabla 1. Todas las secuencias se relacionan con VIP y fragmentos de origen humano pero debido al nivel muy alto de conservación de aminoácidos, también se contemplan VIP y fragmentos del mismo derivados de otras especies de mamíferos y se engloban por la presente divulgación.

5 La presente divulgación contempla composiciones farmacéuticas que incluyen fragmentos de VIP activos. Dichas composiciones pueden incluir cualquier tipo de forma de dosificación tal como comprimidos, cápsulas, polvos, formulaciones líquidas, liberación retardada o sostenida, parches, rapés, pulverizadores nasales y similares. Adicionalmente, las formulaciones pueden incluir otros ingredientes tales como tintes, conservantes, tampones y antioxidantes, por ejemplo. La forma física y el contenido de las formulaciones farmacéuticas contempladas son preparaciones convencionales que se pueden formular por los expertos en el campo de la formulación farmacéutica y se basan en principios y composiciones bien establecidos descritos, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, 1995; British Pharmacopoeia 2000 y textos y manuales de formulación similares. Las composiciones de la presente invención también pueden incluir agentes activos útiles en el tratamiento de afecciones cardiovasculares.

15 La vía y la frecuencia de administración de las composiciones dependerán de los requisitos de tratamiento y de la naturaleza de la molécula que se va a administrar. Por lo tanto, las formulaciones se pueden preparar de forma adecuada para su administración por inyección intravenosa, intramuscular o subcuticular. Los fragmentos de VIP también pueden ser adecuados para administración mucosa tal como oral, sublingual, nasal y similares. Estos parámetros se establecen fácilmente por los expertos en la técnica.

20 Las composiciones farmacéuticas de la divulgación han demostrado que son eficaces en la prevención y ralentización de la progresión de fibrosis miocárdica establecida, así como en la reducción del grado (inversión) de fibrosis establecida y, por tanto, importante en aplicaciones terapéuticas. Las composiciones también son útiles para el tratamiento profiláctico o terapéutico de insuficiencia cardíaca congestiva. Estos son importantes hallazgos con respecto al intervalo y gravedad de las afecciones que se pueden tratar con las composiciones de la presente invención.

25 Además, las composiciones se pueden usar de forma profiláctica en sujetos en riesgo de desarrollar fibrosis miocárdica o una afección asociada. Como ejemplo de sujetos en la categoría de riesgo están los que tienen hipertensión, diabetes, miocarditis, insuficiencia cardíaca isquémica, fármacos tales como daunorubicina y otros que se usan en quimioterapia de cáncer, predisposición genética, otras afecciones tales como síndrome de Conn y feocromocitoma, dieta hipersódica y similares. El término "profiláctico" como se usa en el contexto de la presente invención se pretende que englobe, entre otros, tratamientos usados para prevenir o ralentizar el desarrollo de fibrosis en el grupo de riesgo. Una alta proporción de sujetos a los que se les puede dar el tratamiento profiláctico puede tener ya signos de una insuficiencia cardíaca temprana en la ecocardiografía.

35 El término "afección asociada" como se usa en el contexto de la presente invención y en referencia a la fibrosis miocárdica se pretende que englobe, sin limitación, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica, miocarditis, miocardiopatía, disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva (para la que la fibrosis miocárdica puede ser una patología subyacente). La afección asociada también puede incluir afecciones que dan lugar a la generación de mediadores profibróticos o afecciones que predisponen al sujeto a fibrosis miocárdica, tales como, por ejemplo, hipertensión y/o ingesta hipersódica, enfermedades tales como diabetes y similares.

40 Al conservar el contenido en VIP del miocardio en un sujeto con, o con riesgo de desarrollar, fibrosis miocárdica o afección asociada, a través del uso de las composiciones de la presente invención se pueden lograr beneficios terapéuticos significativos incluyendo reducción de fibrosis, reducción en el nivel, producción o actividad de mediadores profibróticos, reducción en la progresión de fibrosis, reducción en la formación de colágeno o potenciación de colágeno en el miocardio.

45 La invención se describirá ahora de forma más particular con referencia a ejemplos no limitantes. En lo que respecta a los ejemplos que hacen referencia a la materia objeto de las reivindicaciones, estos son ilustrativos de la invención. En todos los demás casos, los ejemplos se proporcionan sólo con propósitos de información.

Parte experimental

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

Ejemplo 1. - Efecto de la infusión del fragmento de VIP sobre la fibrosis en modelos animales de fibrosis

50 Se usaron cuatro modelos animales de fibrosis miocárdica (animales obtenidos de Australian Animal Resources, Perth, Western Australia, Australia)

i) rata WKY alimentada con dieta hipersódica

ii) rata WKY alimentada con dieta hipersódica y a la que se le dio L-NAME (ω -monometil-nitro-L-arginina, Sigma Chemical Co.) 10 mg/kg/días en el agua potable

iii) ratas WKY con diabetes inducida por inyección de estreptozotocina 60 mg/kg

iv) rata SHR alimentada con dieta al 2,2 % en sal durante 4 semanas

En cada modelo, se aleatorizaron las ratas para VIP(4-16) (Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln), VIP(6-16) (Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln), VIP(4-20) (Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-), o VIP(4-24) (Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Tln--Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn), VIP(16-28) (Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn), VIP(10-28) (Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn), VIP(6-12) (Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg), VIP(6-10) (Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr), VIP(6-20) (Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-), o VIP(6-24) (Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn) (todos obtenidos de o sintetizados por Auspep, Australia) o infusión de control de vehículo (Hartman's Solution, Baxter) durante 4 semanas por medio de minibomba de Alzet (n=6-8 cada grupo experimental). La dosis de cada péptido fue de 5 pmol/kg/min.

En los modelos i) y ii), se inició a las ratas WKY de 14 semanas de edad en dieta hipersódica o en dieta hipersódica más L-NAME. Se sometieron a inserción por operación de una minibomba Alzet para la infusión de VIP o vehículo. Después de 4 semanas, las ratas se anestesiaron y se les extirparon los corazones. Se cuantificaron los niveles de fibrosis miocárdica.

En el modelo iii) se inyectaron las ratas con estreptozotocina 60mg/kg a las 14 semanas de edad. Después de 8 semanas, se aleatorizaron las ratas diabéticas para tratamiento de infusión de péptido (5 pmol/kg/min) o sin tratamiento. Se administraron los péptidos como anteriormente. Después de otras 4 semanas, las ratas se anestesiaron y se les extirparon los corazones como anteriormente.

En el modelo iv) se inició a las ratas SHR de 14 semanas de edad en dieta al 2,2 % en sal. Se someten a inserción por operación de una minibomba Alzet para infusión de péptido o vehículo. Después de 4 semanas, las ratas se anestesian y se les extirpan los corazones. Se cuantifican los niveles de fibrosis miocárdica como anteriormente.

Se cuantifica el grado de fibrosis miocárdica por dos procedimientos de manera conocida (referencia, Ye VZC, Hodge G, Yong JLC y Duggan KA (2002) Early myocardial fibrosis is associated with depletion of vasoactive intestinal peptide in the heart *Exp. Physiol* 87:539-546, Ye VZC, Hodge G, Yong JLC y Duggan KA (2003) Myocardial VIP and myocardial fibrosis induced by nitric oxide synthase inhibition in the rat *Acta Physiol. Scand.* 179:353-360. Ye VZC, Hodge G, Yong JLC y Duggan KA (2004) Vasopeptidase inhibition reverses myocardial VIP depletion and decreases myocardial fibrosis in salt sensitive hypertension *Europ. J. Pharmacol.* 485:235-242).

Se descubrió una mejora significativa en los corazones de las ratas tratadas ya que el índice de fibrosis miocárdica era significativamente menor en las ratas tratadas en comparación con los grupos de control (figura 1).

Ejemplo 2 - Efecto del tratamiento con fragmento de VIP sobre la regresión de la fibrosis en modelos animales de fibrosis.

Para determinar si la infusión con VIP (6-16), VIP(6-20) y VIP(6-24) provocaba una regresión de la fibrosis existente así como si prevenía la progresión de la fibrosis, se realizaron dos grupos de estudios. Se comparó el grado de fibrosis miocárdica en ratas WKY de 14 semanas de edad no tratadas con el grado de fibrosis en ratas WKY de 18 semanas de edad después de 4 semanas de tratamiento con una dieta hipersódica o una dieta hipersódica más L-NAME (10 mg/kg/día) y VIP (6-16), VIP(6-20) y VIP(6-24) (5 pmol/kg/min) o bien infusión de control de vehículo (véase la figura 2)

Los resultados preliminares se muestran en la figura 2. Los datos muestran claramente la regresión de la fibrosis miocárdica después de la infusión con VIP(6-16). La regresión de la fibrosis se puede deber a una reducción en la formación de colágeno o bien a la potenciación de su degradación. Aunque no se desea quedar vinculado a ningún mecanismo de acción particular, es probable que la regresión de la fibrosis miocárdica se deba a la acción de las collagenasas, que desempeñan un papel en la resorción del colágeno.

La importancia del cuidado de la salud de la presente divulgación será evidente de inmediato para un experto en la técnica después de leer esta divulgación. Aunque la capacidad para tratar la insuficiencia cardíaca ha mejorado significativamente con la llegada de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) y los bloqueantes de los receptores de angiotensina, así como la comprensión de que los antagonistas y betabloqueantes de aldosterona mejoran la evolución de la enfermedad en un estadio tardío, la adición de las preparaciones farmacéuticas de la invención, que actúan para prevenir la progresión de la lesión subyacente (fibrosis), o incluso invertir la fibrosis, tiene la capacidad de prevenir la escalada de la enfermedad de leve a grave y, por tanto, de reducir sustancialmente la carga asistencial. El tamaño global de determinados fragmentos de VIP y su actividad los hace adecuados de forma ideal como objetivos para el desarrollo de fármacos.

Ejemplo 3 - Efecto del tratamiento con fragmento de VIP sobre la presión arterial en modelos animales de hipertensión.

Para determinar si VIP y fragmentos son eficaces en el control de la presión arterial, se aclimataron ratas hipertensas espontáneas (SHR) para la medida de la presión arterial por pletismografía con manguito de la cola y a continuación se les dispuso una dieta al 2,2 % de sal durante 4 semanas.

Se aleatorizaron las ratas con infusión de vehículo de control (Hartman's Solution), VIP(1-28)(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), VIP(4-10) (Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr), VIP(4-12) (Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg), VIP(4-16) (Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln), VIP(4-20)(Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys), VIP(4-24)(Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn), VIP(4-28)(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), VIP(6-10) (Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr), VIP(6-12) (Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg), VIP(6-16)(Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln), VIP(6-20)(Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys), VIP(6-24) (Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn), 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), VIP(16-20) (Gln-Met-Ala-Val-Lys), VIP(16-24) (Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn), VIP(16-28) (Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn), VIP(1-12)(His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg) y VIP(10-28) (Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn), VIP(4-10) (Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr).

Se infundió cada péptido a 5 pmol/kg/min.

Se midió la presión arterial por pletismografía con manguito de la cola dos veces a la semana durante 4 semanas.

Las medidas de presión arterial sistólica (SBP) resultantes se muestran en las figuras 6-9. Varios de los fragmentos mostraron una reducción en SPB con relación a la solución de control. Parecía que el mismo VIP no tenía ningún efecto significativo en la reducción de SBP, pero varios fragmentos, notablemente VIP(6-28), VIP(4-24), VIP(4-28), y más en particular VIP(4-16), VIP(4-12), VIP(4-20), VIP(6-20) y VIP(6-24) lograron reducciones significativas en SBP. La figura 6 ilustra en cierta medida la dificultad de predecir la actividad del fragmento de VIP de la estructura. VIP(4-16) es menos eficaz que VIP(4-12), que tiene 4AA menos, o bien VIP(4-20), que tiene 4AA más.

VIP(6-28) se divulgó en el documento PCT/AU2005/000835 como eficaz para prevenir la fibrosis miocárdica.

Se debe apreciar que se contemplan otros modos de realización y variantes de las composiciones de la invención, en consonancia con la enseñanza de la invención descrita, y que estos están dentro del alcance de la invención.

Tabla 1: Fragmentos de VIP y secuencias de aminoácidos (VIP natural incluido por referencia)

Posición de aminoácido número	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
VIP		H	S	A	A	V	P	T	A	T	T	A	L	A	L	G	M	A	V	L	L	T	L	A	S	A	S	L	L	A			
VIP 11-17																																	
VIP 13-20																																	
VIP 7-27																																	
VIP 1-27																																	
VIP1-26																																	
VIP1-23																																	
VIP 1-22																																	
VIP 1-21																																	
VIP 1-18																																	

[illegible]

[illegible]

Posición de aminoácido número	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
VIP 4-10				A	V	P	T	A	A	T																							
VIP 4-11				A	V	P	T	A	A	T	T																						
VIP 4-12				A	V	P	T	A	A	T	T	A																					
VIP 4-13				A	V	P	T	A	A	T	T	A	L																				
VIP 4-14				A	V	P	T	A	A	T	T	A	L	A																			
VIP 4-15				A	V	P	T	A	A	T	T	A	L	A	L																		
VIP 4-16				A	V	P	T	A	A	T	T	A	L	A	L	G																	
VIP 4-17				A	V	P	T	A	A	T	T	A	L	A	L	G	M																
VIP 4-18				A	V	P	T	A	A	T	T	A	L	A	L	G	M	A															
VIP 4-19				A	V	P	T	A	A	T	T	A	L	A	L	G	M	A	V														

[illegible]

Posición de aminoácido número	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	
VIP 5-10					V	P	T	A	A	T																								
VIP 5-11					V	P	T	A	A	T	T																							
VIP 5-12					V	P	T	A	A	T	T	A																						
VIP 5-13					V	P	T	A	A	T	T	A	L																					
VIP 5-14					V	P	T	A	A	T	T	A	L	A																				
VIP 5-15					V	P	T	A	A	T	T	A	L	A	L																			
VIP 5-16					V	P	T	A	A	T	T	A	L	A	L	L																		
VIP 5-17					V	P	T	A	A	T	T	A	L	A	L	L	G																	
VIP 5-18					V	P	T	A	A	T	T	A	L	A	L	L	G	M																
VIP 5-19					V	P	T	A	A	T	T	A	L	A	L	L	G	M	A															
					V	P	T	A	A	T	T	A	L	A	L	L	G	M	A	V														

[illegible]

Posición de aminoácido número	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
VIP 6-10						P h e	T h r	A s p	A s n	T y r																							
VIP 6-11						P h e	T h r	A s p	A s n	T h r																							
VIP 6-12						P h e	T h r	A s p	A s n	T h r	A r g																						
VIP 6-13						P h e	T h r	A s p	A s n	T h r	A r g	L e u																					
VIP 6-14						P h e	T h r	A s p	A s n	T h r	A r g	L e u	A r g																				
VIP 6-15						P h e	T h r	A s p	A s n	T h r	A r g	L e u	A r g	L y s																			
VIP 6-16						P h e	T h r	A s p	A s n	T h r	A r g	L e u	A r g	L y s	G l n																		
VIP 6-17						P h e	T h r	A s p	A s n	T h r	A r g	L e u	A r g	L y s	G l n	M e t																	
VIP 6-18						P h e	T h r	A s p	A s n	T h r	A r g	L e u	A r g	L y s	G l n	M e t	A l a																
VIP 6-19						P h e	T h r	A s p	A s n	T h r	A r g	L e u	A r g	L y s	G l n	M e t	A l a	V a l															

[illegible]

Posición de aminoácido número	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33		
VIP 16-25															G	M	A	V	L	L	T	L	A	S											
VIP 16-26																																			
VIP 16-27																																			
VIP 16-28																																			

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptido intestinal vasoactivo (VIP) funcional seleccionado de: VIP(4-12), VIP (4-16), VIP(4-20), VIP(4-24) y sustituciones conservadoras de los mismos que no alteran la actividad biológica del péptido.
- 5 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de fibrosis miocárdica.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de hipertensión.
- 10 4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de hipertensión en pacientes con fibrosis miocárdica.
5. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la hipertensión está asociada con fibrosis miocárdica.
6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-5, administrada junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-6, administrada junto con uno o más de otros agentes activos útiles en el tratamiento de afecciones cardiovasculares.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-7, formulada para su administración por vía oral, intravenosa, intramuscular o subcuticular.
- 20 9. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la composición evita o ralentiza la progresión de la fibrosis miocárdica establecida.
10. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la composición reduce el grado de fibrosis establecida.
- 25 11. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la composición es para su uso en el tratamiento de una o más afecciones asociadas con fibrosis miocárdica, seleccionadas de hipertensión, diabetes, miocarditis, insuficiencia cardíaca isquémica, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica, miocardiopatía, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva, tratamiento con fármacos usados en quimioterapia de cáncer, predisposición genética, síndrome de Conn, feocromocitoma y dieta hipersódica.
- 30 12. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que las afecciones asociadas con la fibrosis miocárdica incluyen afecciones que dan lugar a la generación de mediadores profibróticos o afecciones que predisponen al sujeto a fibrosis miocárdica.
13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en la disminución de la presión arterial.

35

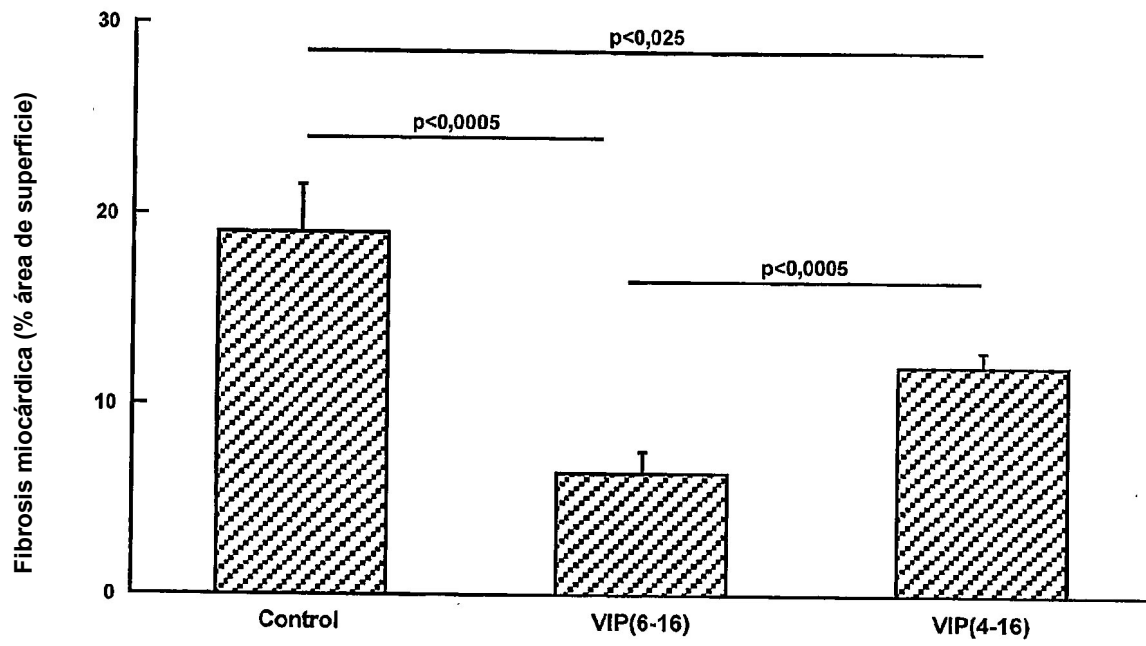


Figura 1

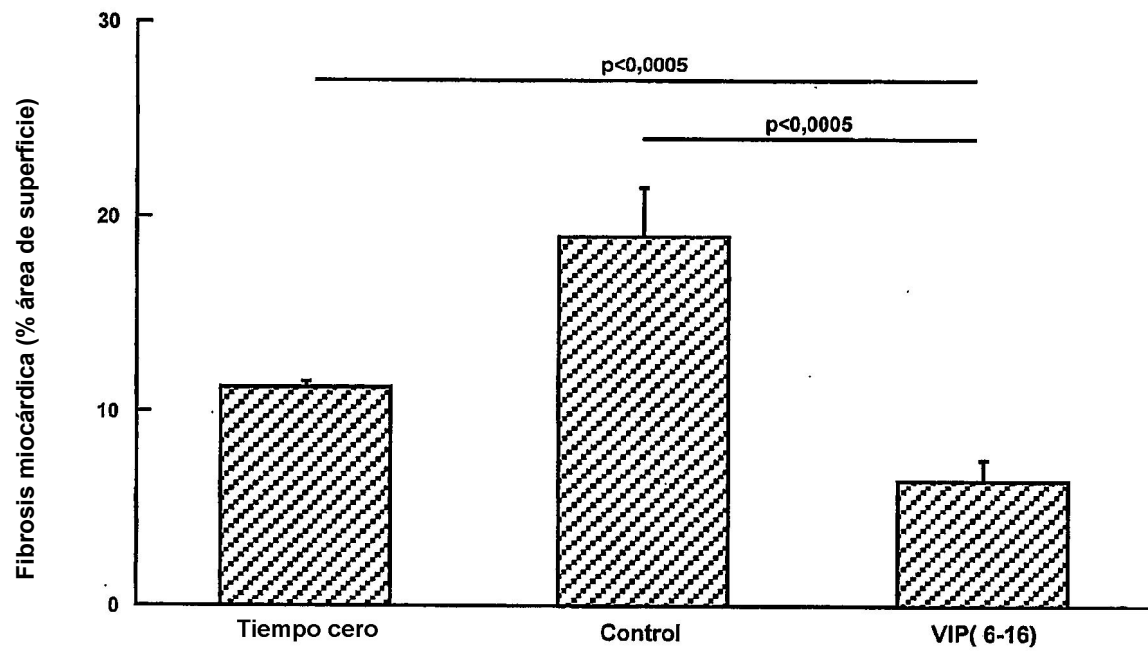


Figura 2

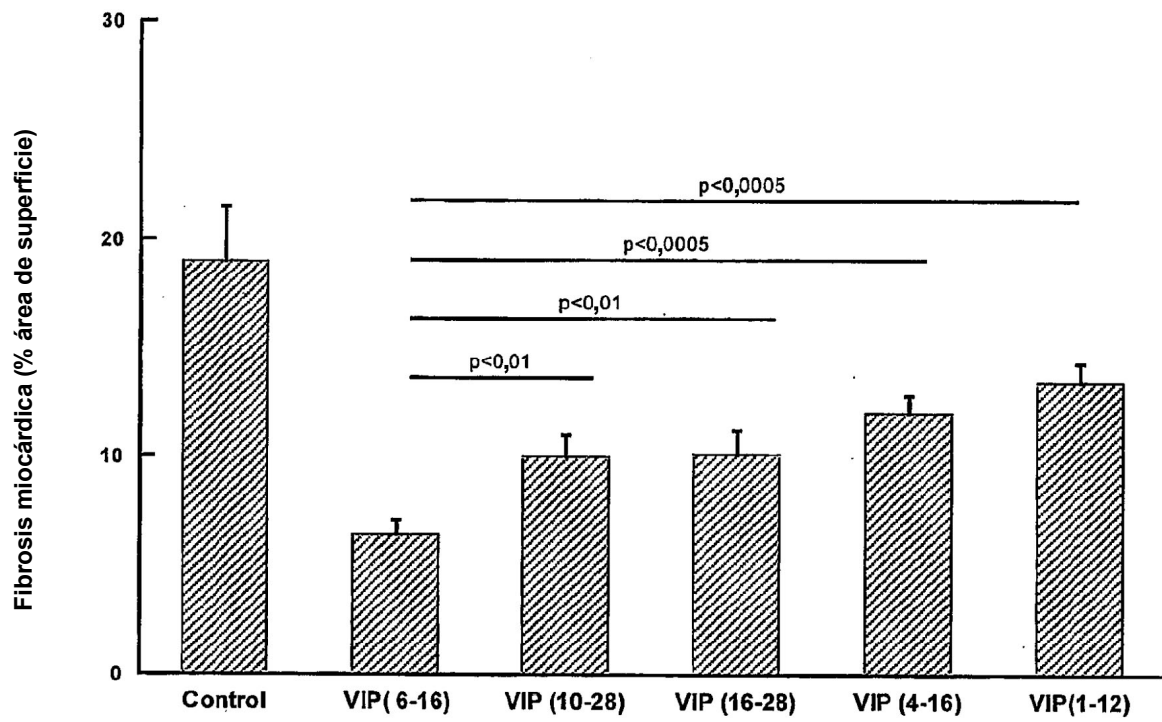


Figura 3

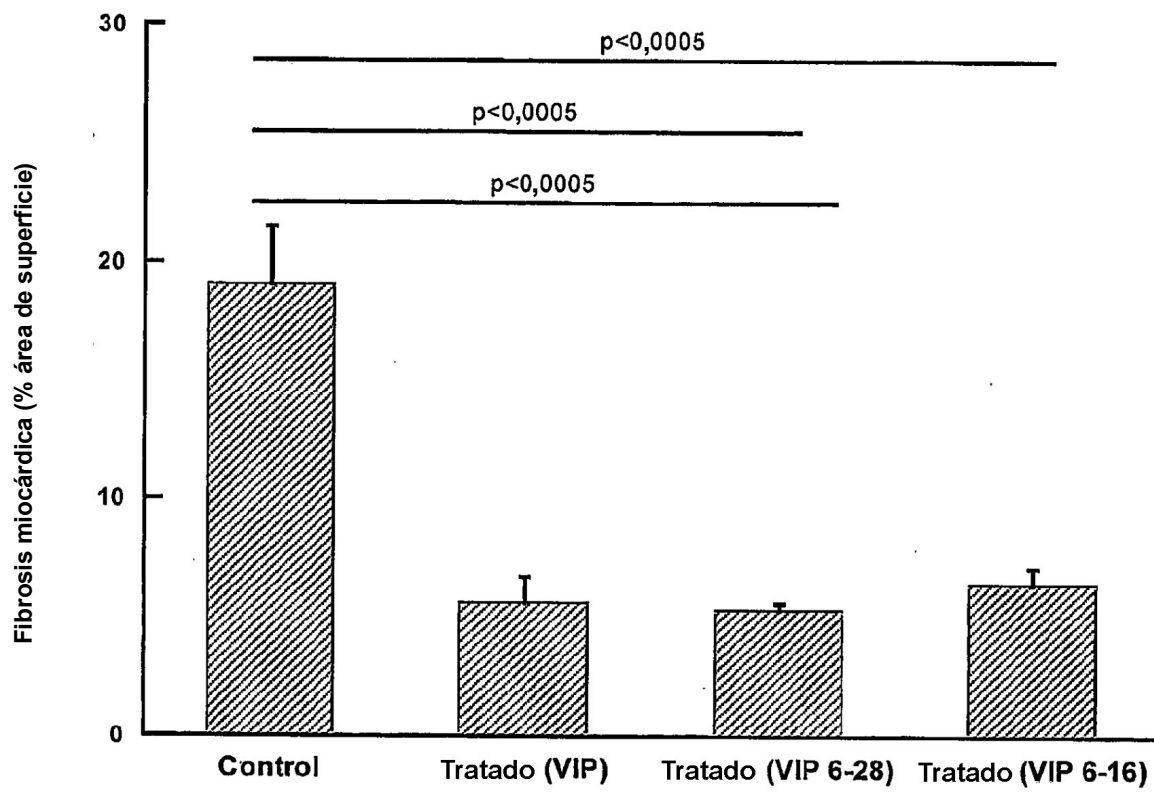


Figura 4

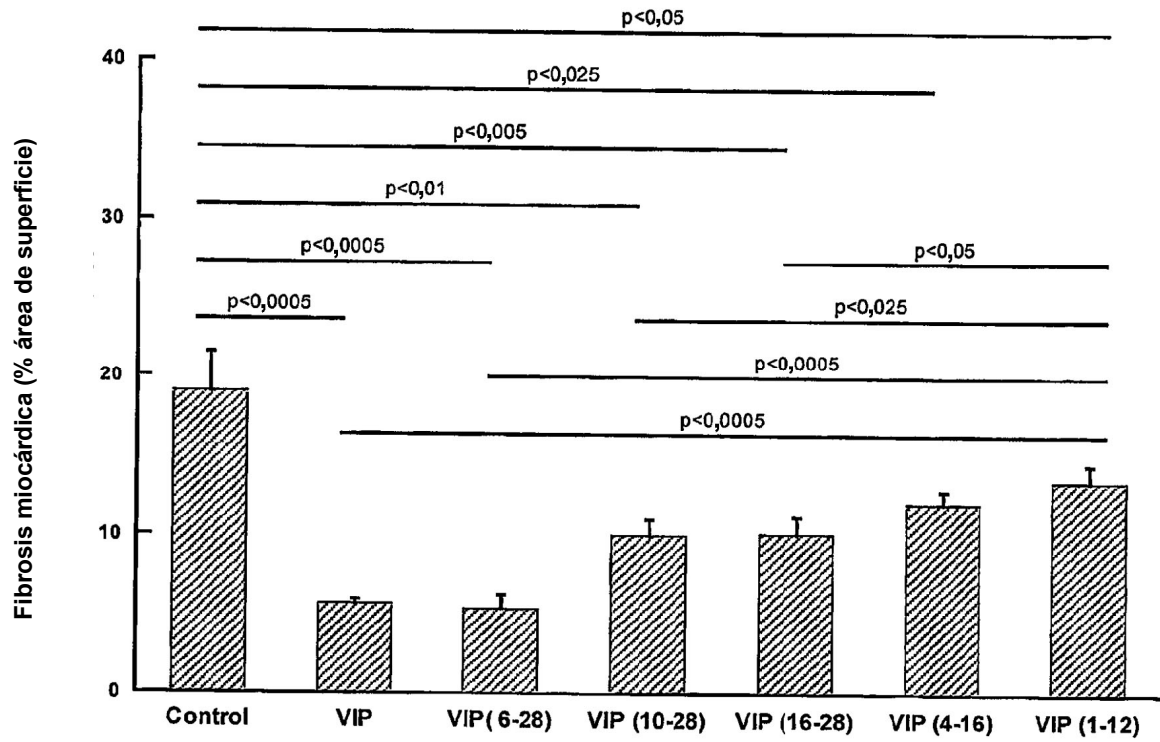
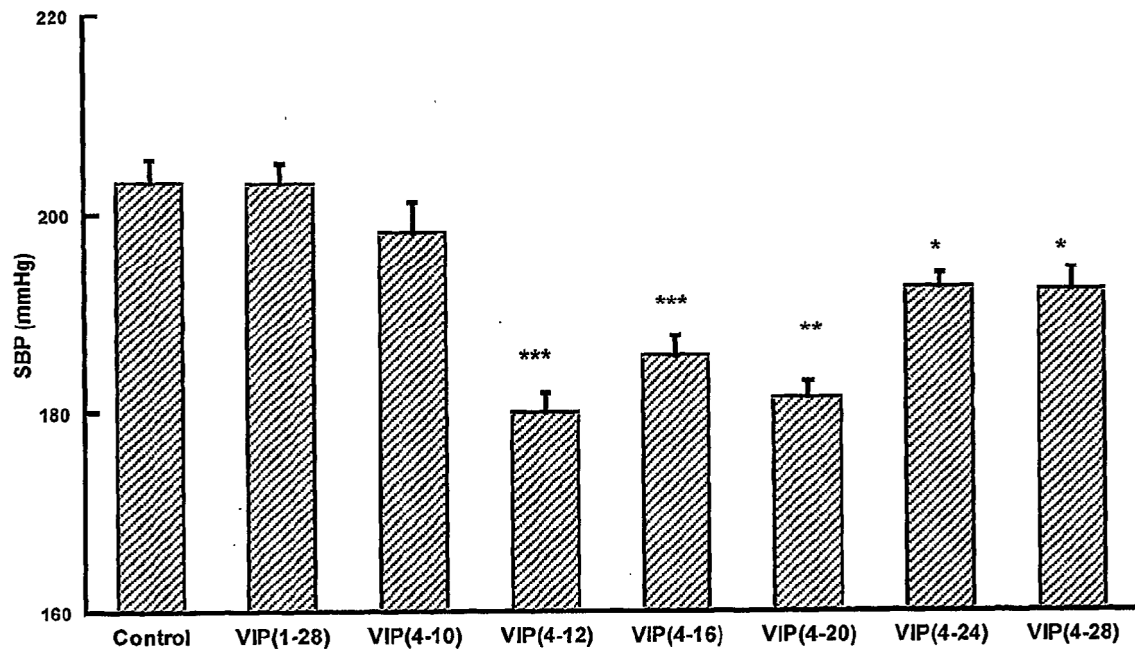
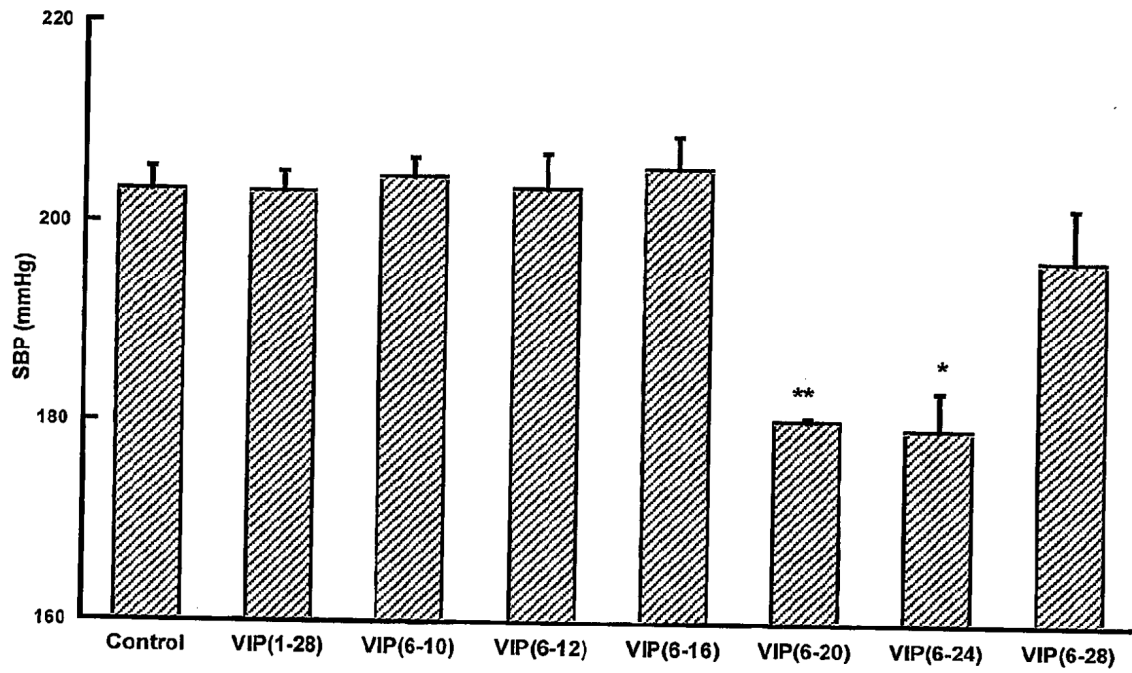


Figura 5



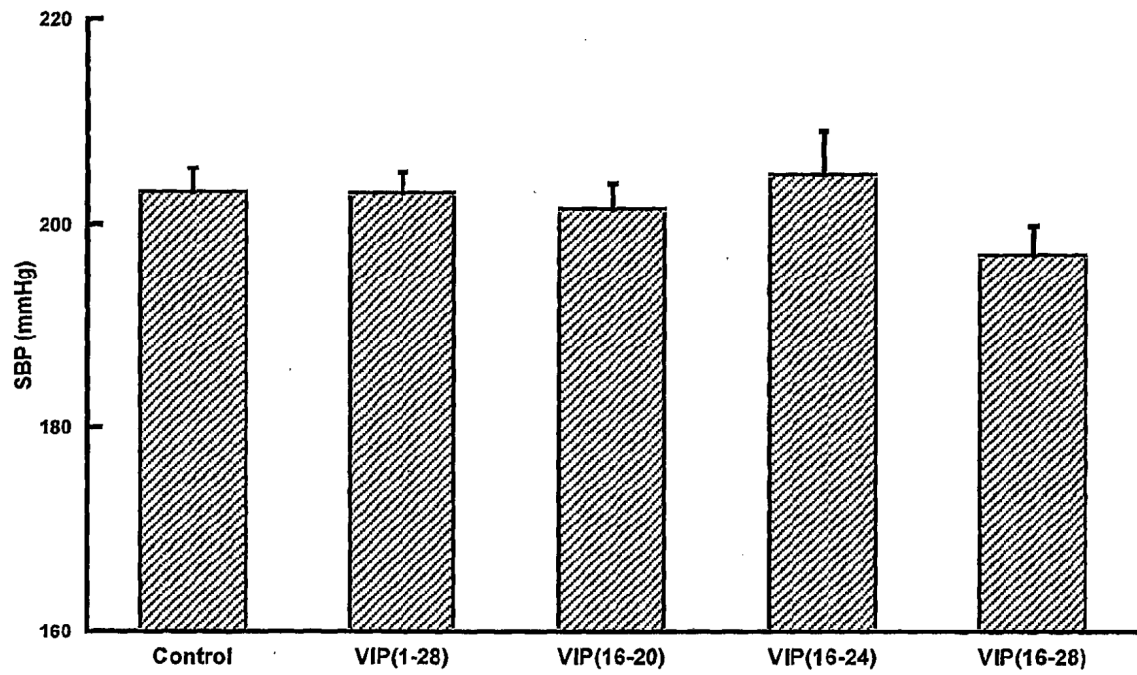
Presión arterial sistólica (SBP) en SHR con dieta al 2,2 % de sal después de 4 semanas de tratamiento. Se infundieron los péptidos a 5 pmol/kg/min. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Figura 6



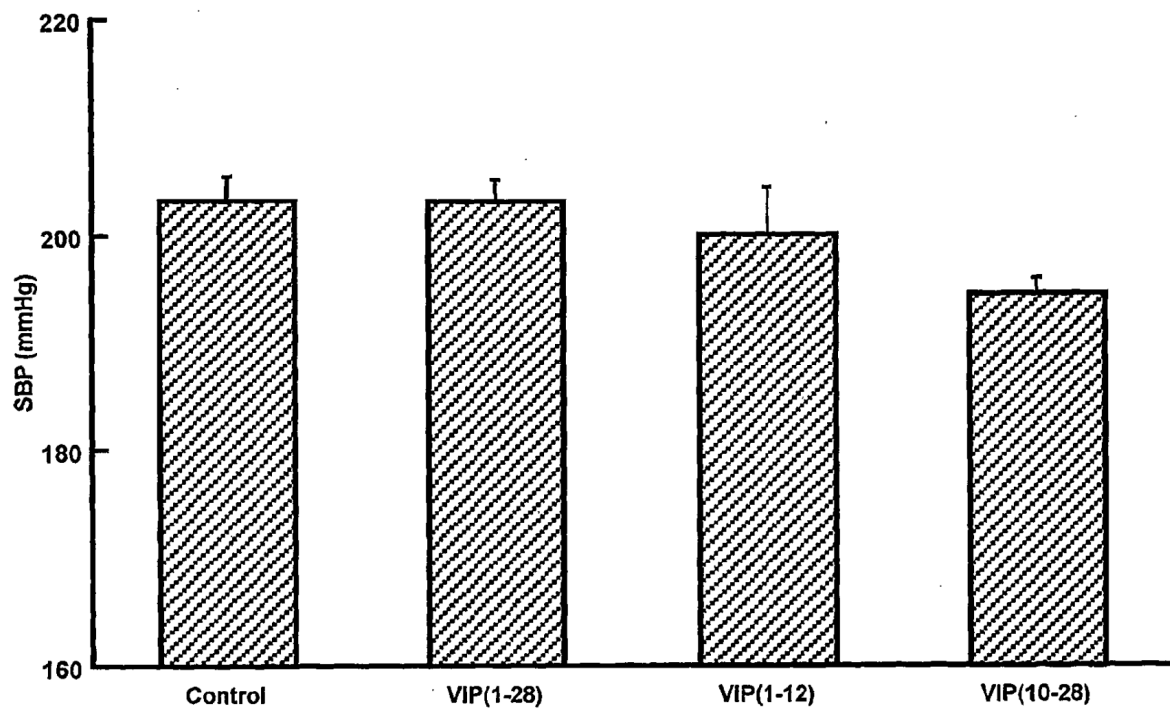
Presión arterial sistólica (SBP) en SHR con dieta al 2,2 % de sal después de 4 semanas de tratamiento. Se infundieron los péptidos a 5 pmol/kg/min. * $p < 0,01$, ** $p < 0,0005$

Figura 7



Presión arterial sistólica después de 4 semanas de tratamiento en SHR con dieta al 2,2 % de sal. Se infundieron los péptidos a 5 pmol/kg/min.

Figura 8



Presión arterial sistólica (SBP) después de 4 semanas de tratamiento en SHR con dieta al 2,2 % de sal. Se infundieron los péptidos a 5 pmol/kg/min.

Figura 9