

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 941**

51 Int. Cl.:

A61K 38/08 (2006.01)

A61K 38/04 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2011 E 11756786 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2547351**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de ligandos del receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento**

30 Prioridad:

15.03.2010 US 340290 P

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

17.08.2016

73 Titular/es:

**IPSEN PHARMA S.A.S. (100.0%)
65, Quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**DONG, ZHENG, XIN y
ZHANG, JUNDONG**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 579 941 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas de ligandos del receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a mejoras en las composiciones que contienen péptidos que son ligandos del receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento (GHS), o sus sales farmacéuticamente aceptables, métodos para preparar tales composiciones, y métodos para utilizar tales composiciones para tratar mamíferos. En particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una sal pamoato de H-Inp-D-Bal-D-Tip-Phe-Apc-NH₂, que es un ligando del receptor del GHS, y en el que, después de la administración subcutánea o intramuscular a un sujeto, el péptido forma un depósito *in situ* a pH fisiológico que se disuelve lentamente y se libera en el fluido corporal y en la corriente sanguínea. La presente composición de la invención
10 comprende además polietilenglicol. El polietilenglicol puede tener un peso molecular medio menor de 1.000.

La liberación pulsátil de la hormona del crecimiento desde los somatotropos de la pituitaria es regulada por dos neuropéptidos hipotalámicos: la hormona liberadora de la hormona del crecimiento y somatostatina. La hormona liberadora de la hormona del crecimiento estimula la liberación de la hormona del crecimiento, mientras, la somatostatina inhibe la secreción de la hormona del crecimiento (Frohman et al., *Endocr. Rev.* 1986, 7, 223-253, y Strobi et al., *Pharmacol. Rev.* 1994, 46, 1-34).

La liberación de la hormona del crecimiento desde los somatotropos de la pituitaria se puede controlar también mediante los péptidos que liberan la hormona del crecimiento (los GHRP). Se encontró que un hexapéptido, His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-amida (GHRP-6), libera la hormona del crecimiento desde los somatotropos en una manera que depende de la dosis en varias especies incluido el hombre (Bowers et al., *Endocrinology* 1984, 114, 1537-1545). Estudios químicos posteriores sobre GHRP-6 llevaron a la identificación de otros potentes secretagogos de la hormona del crecimiento tal como GHRP-1, GHRP-2 y hexarrelina (Cheng et al., *Endocrinology* 1989, 124, 2791-2798, Bowers, C. Y. *Novel GH-Releasing Peptides*. En: *Molecular and Clinical Advances in Pituitary Disorders*. Ed: Melmed, S.; Endocrine Research and Education, Inc., Los Angeles, CA, EE.UU. 1993, 153-157, y Deghenghi et al., *Life Sci.* 1994, 54, 1321-1328):
20

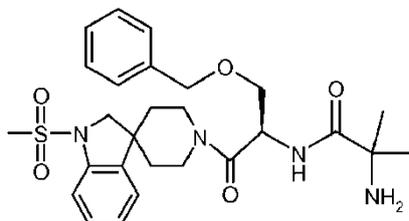
GHRP-1 Ala-His-D-(2')-Nal-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂;

GHRP-2 D-Ala-D-(2')-Nal-Ala-Trp-D-Nal-Lys-NH₂;

Hexarrelina His-D-2-MeTip-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂.

GHRP-1, GHRP-2, GHRP-6 y hexarrelina son secretagogos de la hormona del crecimiento (GHS) sintética. Los GHS estimulan la secreción de la hormona del crecimiento mediante un mecanismo diferente al de la hormona que libera la hormona del crecimiento (Bowers et al., *Endocrinology* 1984, 114, 1537-1545, Cheng et al., *Endocrinology* 1989, 124, 2791-2798, Bowers, C. Y. *Novel GH-Releasing Peptides*. En: *Molecular and Clinical Advances in Pituitary Disorders*. Ed: Melmed, S.; Endocrine Research and Education, Inc., Los Angeles, CA, EE.UU. 1993, 153-157, y Deghenghi et al., *Life Sci.* 1994, 54, 1321-1328).
30

La baja biodisponibilidad oral (<1%) de los secretagogos de la hormona del crecimiento peptídico estimuló la búsqueda de compuestos peptídicos que imitan la acción de GHRP-6 en la pituitaria. Se ha informado de que varias benzolactamas y espiroindanos estimulan la liberación de la hormona del crecimiento en varias especies animales y en el hombre (Smith et al., *Science* 1993, 260, 1640-1643, Patchett et al., *Proc. Natl Acad. Sci. EE.UU.* 1995, 92, 7001-7005, y Chen et al., *Bioorg. Mod. Chem. Lett.* 1996, 6, 2163-2169). Un ejemplo específico de un pequeño espiroindano es MK-0677 (Patchett et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 1995, 92, 7001-7005):
40



Las acciones de los GHS anteriormente mencionados (tanto péptido como no péptido) parece que son mediadas por un receptor de secretagogo de la hormona del crecimiento específico (receptor de GHS) (Howard et al., *Science* 1996, 273, 974-977, y Pong et al., *Molecular Endocrinology* 1996, 10, 57-61). Este receptor está presente en la pituitaria y en el hipotálamo de varias especies de mamíferos (GHSR1a) y es distinto del receptor de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH). El receptor de GHS también se detectó en otras zonas del sistema nervioso central y en tejidos periféricos, por ejemplo, en glándulas adrenales y tiroideas, corazón, pulmón, riñón y músculos esqueléticos (Chen et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6, 2163-2169, Howard et al., *Science* 1996, 273, 974-977, Pong et al., *Molecular Endocrinology* 1996, 10, 57-61, Guan et al., *Mol. Brain Res.* 1997, 48, 23-
45

29, y McKee et al., Genomics 1997, 46, 426-434). Se ha informado de una versión truncada de GHSR1a (Howard et al., Science 1996, 273, 974-977).

5 El receptor de GHS es un receptor acoplado a proteína G. Los efectos de la activación del receptor de GHS incluyen la despolarización y la inhibición de canales de potasio, un aumento en las concentraciones intercelulares de trifosfato de inositol (IP3), y un aumento transitorio en las concentraciones de calcio intracelular (Pong et al., Molecular Endocrinology 1996,10, 57-61, Guan et al., Mol. Brain Res. 1997, 48, 23-29, y McKee et al., Genomics 1997, 46, 426-434).

10 La ghrelina es un péptido de origen natural que se cree que es un ligando endógeno del receptor de GHS (Kojima et al., Nature 1999, 402, 656-660). Se conocen las estructuras nativas de las ghrelines de varias especies de animales mamíferos y no mamíferos (Kaiya et al., J. Biol. Chem. 2001, 276, 40441-40448; solicitud de patente internacional PCT/JP00/04907 (WO 01/07475)). Se encontró que una zona central presente en la ghrelina proporcionaba la actividad en el receptor de GHS. La zona central comprende los cuatro aminoácidos N-terminales, donde la serina en posición 3 es normalmente modificada con ácido n-octanoico. Además de la acilación mediante ácido n-octanoico se ha observado que la ghrelina natural también es acilada con ácido n-decanoico (Kaiya et al., J. Biol. Chem. 2001, 276, 40441-40448). Análogos de la ghrelina tienen una variedad de usos terapéuticos diferentes así como usos como herramientas de investigación.

Compendio de la invención

20 La presente descripción proporciona la formulación de una composición farmacéutica que comprende una sal pamoato de un péptido que actúa como un ligando del receptor de GHS. Particularmente, el péptido es el siguiente péptido que se denomina en lo sucesivo "Ejemplo 1": H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂, que es un ligando del receptor de GHS, en donde, después de la administración subcutánea o intramuscular a un sujeto, el péptido forma un precipitado a pH fisiológico que se disuelve lentamente y se libera en el fluido corporal y en la corriente sanguínea, en el que da como resultado efectos secundarios atenuados y una mejorada eficacia.

25 En consecuencia, la invención proporciona una composición farmacéutica de una solución transparente, que comprende un péptido que actúa como un ligando del receptor del GHS, en donde el péptido es H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que el péptido forma un depósito *in situ* después de la administración subcutánea o intramuscular a un sujeto, en donde la composición farmacéutica comprende además PEG, en donde dicho péptido está en forma de una sal pamoato, y en donde dicha solución transparente es una solución acuosa. La invención se define además en las reivindicaciones.

30 La descripción del presente documento puede resumirse, a continuación, en los siguientes apartados, así como también en las reivindicaciones.

(1) En un aspecto, la presente descripción se refiere a una composición farmacéutica de una solución transparente, un gel o un semisólido o una suspensión, que comprende un péptido que actúa como un ligando del receptor del GHS, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el péptido forma un precipitado después de la administración subcutánea o intramuscular a un sujeto.

(2) La composición farmacéutica según el apartado 1, en donde dicho péptido en dicha solución transparente precipita *in vivo* para formar un depósito *in situ* que se disuelve lentamente y se libera en el fluido corporal y en la corriente sanguínea, y en donde dicha solución transparente es una solución totalmente acuosa, una solución totalmente orgánica, o una solución acuosa que tiene un componente orgánico.

(3) La composición farmacéutica según el apartado 1 o el apartado 2, en donde dicho péptido es el Ejemplo 1, es decir, H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂.

(4) La composición farmacéutica según uno cualquiera de los apartados precedentes, en donde dicho péptido está en forma de una sal pamoato.

(5) La composición farmacéutica según uno cualquiera de los apartados precedentes, que comprende además un componente orgánico que aumenta la solubilidad de dicho péptido en una solución acuosa o disminuye la viscosidad de un gel o de un semisólido.

(6) La composición farmacéutica según el apartado 5, en donde dicho componente orgánico es un polímero orgánico, un alcohol, DMSO, DMF o dimetilacetamida (DMA).

(7) La composición farmacéutica según el apartado 6, en donde dicho polímero orgánico es PEG.

(8) La composición farmacéutica según el apartado 7, en donde dicho PEG tiene un peso molecular medio de desde aproximadamente 200 a aproximadamente 10.000.

(9) La composición farmacéutica según el apartado 8, en donde dicho péptido está disuelto en una solución acuosa de PEG200 o PEG400, en la que la relación volumen/volumen de PEG frente a agua es desde aproximadamente 1:99 hasta aproximadamente 99:1.

- (10) La composición farmacéutica según el apartado 9, en donde dicho péptido está disuelto en una solución acuosa de PEG200 o PEG400, en la que la relación volumen/volumen de PEG frente a agua es desde aproximadamente 1:9 hasta aproximadamente 1:1.
- (11) La composición farmacéutica según el apartado 6, en donde dicho alcohol es etanol o alcohol isopropílico.
- 5 (12) La composición farmacéutica según uno cualquiera de los apartados precedentes, en donde la concentración peso/volumen de dicho péptido está entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 600 mg/ml.
- (13) La composición farmacéutica según uno cualquiera de los apartados precedentes, en donde el pH de dicha composición está entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 8,0.
- 10 (14) La composición farmacéutica según el apartado 13, en donde dicha sal pamoato de H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂ está disuelta en solución acuosa de PEG400, en el que la relación volumen/volumen de PEG400 frente a agua es aproximadamente 1:1, y en la que la concentración peso/volumen del péptido es aproximadamente 200 mg/ml.
- 15 (15) La composición farmacéutica según el apartado 13, en donde dicha sal pamoato de H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂ está disuelta en PEG200/solución acuosa, en el que la relación volumen/volumen de PEG200 frente a agua es aproximadamente 1:1, y en la que la concentración peso/volumen del péptido es aproximadamente 200 mg/ml.
- 20 (16) La composición farmacéutica según el apartado 13, en donde dicha sal pamoato de H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂ está disuelta en PEG400/solución de PBS, en la que la relación volumen/volumen de PEG400 frente a PBS es aproximadamente 1:1, y en la que la concentración peso/volumen del péptido es aproximadamente 300 mg/ml.
- 25 (17) La composición farmacéutica según el apartado 13, en donde dicha sal pamoato de H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂ está disuelta en PEG400/solución salina, en la que la relación volumen/volumen de PEG400 frente a solución salina es aproximadamente 1:1, y en la que la concentración peso/volumen del péptido es aproximadamente 300 mg/ml.
- (18) La composición farmacéutica según uno cualquiera de los apartados precedentes, que comprende además un conservante.
- (19) La composición farmacéutica según el apartado 18, en donde dicho conservante se selecciona del grupo que consiste en m-cresol, fenol, alcohol bencilico y metilparabeno.
- 30 (20) La composición farmacéutica según el apartado 19, en donde dicho conservante está presente en una concentración desde aproximadamente 0,01 mg/ml hasta aproximadamente 100 mg/ml.
- (21) La composición farmacéutica según uno cualquiera de los apartados precedentes, que comprende además un agente isotónico.
- 35 (22) La composición farmacéutica según el apartado 21, en donde dicho agente isotónico está presente en una concentración desde aproximadamente 0,01 mg/ml hasta aproximadamente 100 mg/ml.
- (1) La composición farmacéutica según uno cualquiera de los apartados precedentes, que comprende además un estabilizante.
- (2) La composición farmacéutica según el apartado 23, en donde dicho estabilizante se selecciona del grupo que consiste en imidazol, arginina e histidina.
- 40 (3) La composición farmacéutica según uno cualquiera de los apartados precedentes, que comprende además un tensioactivo.
- (4) La composición farmacéutica según uno cualquiera de los apartados precedentes, que comprende además un agente quelante.
- 45 (5) La composición farmacéutica según uno cualquiera de los apartados precedentes, que comprende además un tampón.
- (6) La composición farmacéutica según el apartado 27, en donde dicho tampón se selecciona del grupo que consiste en Tris, acetato de amonio, acetato sódico, glicina, ácido aspártico y Bis-Tris.
- (7) La composición farmacéutica según uno cualquiera de los apartados precedentes, que comprende además un metal divalente.
- 50 (8) La composición farmacéutica según el apartado 29, en donde dicho metal divalente es zinc.

Los siguientes compuestos también pueden emplearse ventajosamente para constituir las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación:

- Ejemplo 2: H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH₂;
- Ejemplo 3: H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-Lys-NH₂;
- 5 Ejemplo 4: H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Orn-Lys-NH₂;
- Ejemplo 5: H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
- Ejemplo 6: H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr(Bzl)-Lys-NH₂;
- Ejemplo 7: H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH₂;
- Ejemplo 8: H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH₂;
- 10 Ejemplo 9: H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;
- Ejemplo 10: H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
- Ejemplo 11: H-Inp-D-Bpa-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
- Ejemplo 12: H-Inp-D-2Nal-D-Bpa-Phe-Lys-NH₂;
- Ejemplo 13: H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-NH₂;
- 15 Ejemplo 14: H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-NH₂;
- Ejemplo 15: H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-NH₂;
- Ejemplo 16: H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-NH₂;
- Ejemplo 17: H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr(Bzl)-NH₂;
- Ejemplo 18: H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH₂;
- 20 Ejemplo 19: H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH₂;
- Ejemplo 20: H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH₂;
- Ejemplo 21: H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-NH₂;
- Ejemplo 22: H-Inp-D-2Nal-D-Dip-Phe-NH₂;
- Ejemplo 23: H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-NH₂;
- 25 Ejemplo 24: H-Inp-D-2Nal-D-Bal-Phe-NH₂;
- Ejemplo 25: H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH₂;
- Ejemplo 26: H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH₂;
- Ejemplo 27: H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
- Ejemplo 28: H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH₂;
- 30 Ejemplo 29: H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;
- Ejemplo 30: H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;
- Ejemplo 31: H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
- Ejemplo 32: H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH₂;
- Ejemplo 33: H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH₂;
- 35 Ejemplo 34: H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-NH₂;
- Ejemplo 35: H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;
- Ejemplo 36: H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;

- Ejemplo 37: H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;
- Ejemplo 38: H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;
- Ejemplo 39: H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH₂;
- Ejemplo 40: H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Apc-NH₂;
- 5 Ejemplo 41: H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Apc-NH₂;
- Ejemplo 42: H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Apc-NH₂;
- Ejemplo 43: H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Apc-NH₂;
- Ejemplo 44: H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
- Ejemplo 45: H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
- 10 Ejemplo 46: H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;
- Ejemplo 47: H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;
- Ejemplo 48: H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Apc-NH₂;
- Ejemplo 49: H-Apc-D-1Nal-D-2Nal-Phe-Apc-NH₂;
- Ejemplo 50: H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Lys-NH₂;
- 15 Ejemplo 51: H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Apc-NH₂;
- Ejemplo 52: H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Apc-NH₂;
- Ejemplo 53: H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Lys-NH₂;
- Ejemplo 54: H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Lys-NH₂;
- Ejemplo 55: H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH₂;
- 20 Ejemplo 56: H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-NH₂;
- Ejemplo 57: H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-NH₂;
- Ejemplo 58: H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-NH₂;
- Ejemplo 59: H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-NH₂;
- Ejemplo 60: H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH₂;
- 25 Ejemplo 61: H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH₂;
- Ejemplo 62: H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂;
- Ejemplo 63: H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂;
- Ejemplo 64: H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂;
- Ejemplo 65: H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂;
- 30 Ejemplo 66: H-Inp-D-2Nal-D-Trp(Ψ)-Pim;
- Ejemplo 67: H-Inp-D-1Nal-D-Trp(Ψ)-Pim;
- Ejemplo 68: H-Inp-D-Bal-D-Trp(Ψ)-Pim;
- Ejemplo 69: H-Aib-D-Ser(Bzl)-D-Trp(Ψ)-Pim; y
- Ejemplo 70: H-Inp-D-Trp-D-2Nal(Ψ)-Pim.

35 Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1A y la FIG. 1B muestran gráficos de recorrido a tiempo completo de los perfiles farmacocinéticos (valores de la mediana) obtenidos después de una única administración subcutánea a ratas de Sprague-Dawley dosificadas

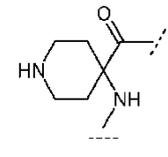
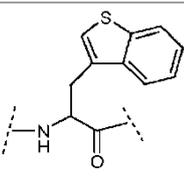
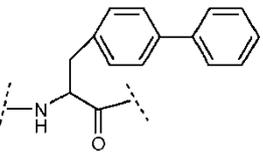
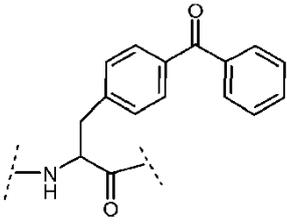
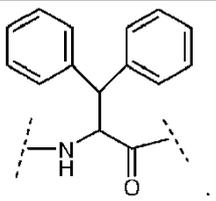
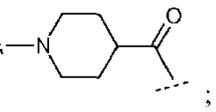
a 2,5 mg/kg de peso corporal, de una formulación que comprende 200 mg/ml (20 % peso/vol) de una sal pamoato del Ejemplo 1 disuelta en 50 % de PEG200 y 50 % de disolvente agua (v/v), a escala normal y a escala logarítmica, respectivamente.

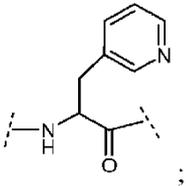
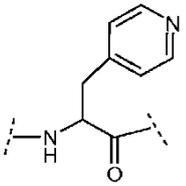
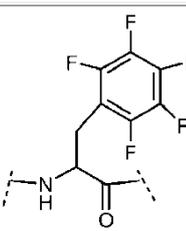
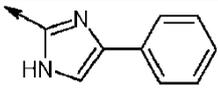
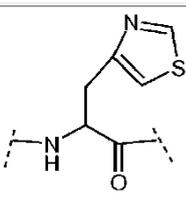
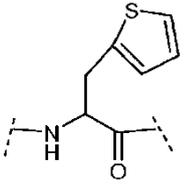
5 La FIG. 2 muestra un gráfico de comparación de diferentes formulaciones del Ejemplo 1 dosificadas mediante inyecciones subcutáneas.

Descripción detallada de la invención

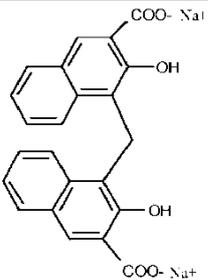
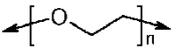
10 La nomenclatura usada para definir los péptidos en el presente documento es la normalmente utilizada en la técnica en donde el grupo amino en el N-terminal aparece a la izquierda y el grupo carboxilo en el C-terminal aparece a la derecha. Cuando el aminoácido tiene formas isómeras, es la forma L del aminoácido la que se representa a menos que se indique explícitamente lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos empleados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende normalmente el experto corriente en la técnica a la que pertenece esta invención.

Las abreviaturas utilizadas en el presente documento se definen a continuación:

Apc	ácido aminopiperidinilcarboxílico, es decir,	
Bal	3-benzotienilalanina, es decir,	
Bip	4,4'-bifenilalanina, es decir,	
Bpa	4-benzoilfenilalanina, es decir,	
Dip	β,β -difenilalanina, es decir,	
Inp	ácido isonipecótico, es decir,	
Lys o K	lisina	

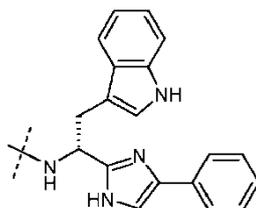
1Nal	β -(1-naftil)alanina:	
2Nal	β -(2-naftil)alanina;	
Orn	ornitina	
3Pal	β -(3-piridil)-alanina, es decir,	
4Pal	β -(4-piridil)-alanina, es decir,	
Pff	pentafluorofenilalanina, es decir,	
Phe o F	fenilalanina	
Pim	2'-(4-fenil)imidazolilo, es decir,	
Ser o S	serina	
Taz	β -(4-tiazolil)alanina, es decir,	
2Thi	β -(2-tienil)alanina, es decir,	
Thr o T	treonina	
Trp o W	triptófano	

Algunas otras abreviaturas utilizadas en el presente documento se definen a continuación:

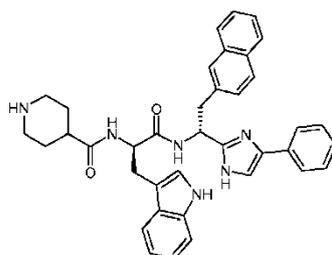
BSA:	seroalbúmina bovina
DMF:	dimetilformamida
HPLC:	cromatografía líquida de alto rendimiento
Pamoato sódico:	sal disódica del ácido pamoico que tiene la estructura de
	
LC-MS:	cromatografía líquida-espectrometría de masas
LOQ:	límite de cuantificación
MRM:	control de la reacción múltiple
	
PEG:	poli(etilenglicol), que tiene la estructura de , en donde n es un número entero entre 1 y 2.000
PEG200:	poli(etilenglicol) con un peso molecular medio de aproximadamente 200 Da
PEG400:	poli(etilenglicol) con un peso molecular medio de aproximadamente 400 Da
Tris-HCl:	tris(hidroximetil)aminometano hidrocloreuro

5 Salvo que sea evidente lo contrario, las abreviaturas (p. ej., Ala) de aminoácidos en esta descripción representan la estructura de -NH-C(R)(R')-CO-, en donde R y R' son, cada uno independientemente, hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido (p. ej., R = CH₃ y R' = H para Ala), o R y R' pueden estar unidos formando un sistema de anillo.

10 Cuando un resto imidazol no aminoácido (p. ej., Pim, definido anteriormente) está presente en el C-terminal de un compuesto de la invención se comprende que el resto imidazol está unido al aminoácido adyacente a través de un enlace pseudopeptídico, en donde se forma un enlace entre el carbono en la posición 2 del anillo de imidazol y el carbono alfa del aminoácido. Por ejemplo, en el caso en el que el aminoácido adyacente es D-triptófano (D-Trp) y el resto imidazol es Pim, el C-terminal del péptido aparecería de la forma siguiente:



Para claridad, en la fórmula escrita para un compuesto de este tipo la presencia de este enlace se indica mediante la letra griega "Ψ" sola entre paréntesis. Por ejemplo, la fórmula escrita H-Inp-D-Trp-D-2NaI(Ψ)-Pim indica la estructura:



Síntesis

Los péptidos de esta descripción se pueden preparar utilizando las técnicas descritas en WO 2004/014415, en las páginas 34-42. Además, ejemplos de técnicas de las síntesis bioquímicas que suponen la introducción de un ácido nucleico en una célula y la expresión de ácidos nucleicos se proporcionan en Ausubel, Current Protocol in Molecular Biology, John Wiley, 1987-1998, y Sambrook et al., in Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2ª Edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989. También son muy conocidas en la técnica las técnicas de la síntesis química de polipéptidos (véase, p. ej., Vincent in Peptide and Protein Drug Delivery, Nueva York, N.Y., Dekker, 1990). Por ejemplo, los péptidos de esta invención se pueden preparar mediante síntesis estándar de péptidos en fase sólida (véase, p. ej., Stewart, J. M., et al., Solid Phase Synthesis (Pierce Chemical Co., 2ª ed. 1984)). Los datos físicos de los péptidos de ejemplo se dan en la Tabla 1.

Tabla 1

Ej. n.º	Secuencia	Peso mol. (Calc.)	Peso mol. (MS-ES)	Pureza (%)
1	H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂	790,99	790,4	97
2	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH ₂	787,96	787,4	96
3	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-Lys-NH ₂	787,96	787,4	99
4	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Orn-Lys-NH ₂	753,94	753,4	98
5	H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	813,01	812,4	99
6	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr(Bzl)-Lys-NH ₂	831,03	830,4	98
7	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH ₂	876,92	876,3	98
8	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thi-Lys-NH ₂	793,00	792,4	98
9	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂	793,99	793,4	97
10	H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	813,01	812,4	98
11	H-Inp-D-Bpa-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	841,02	840,4	95
12	H-Inp-D-2Nal-D-Bpa-Phe-Lys-NH ₂	852,04	851,3	99
13	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-NH ₂	659,79	659,3	99
14	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-NH ₂	659,79	659,3	98
15	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-NH ₂	659,79	659,3	98
16	H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-NH ₂	684,84	684,3	99

ES 2 579 941 T3

Ej. n.º	Secuencia	Peso mol. (Calc.)	Peso mol. (MS-ES)	Pureza (%)
17	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr(Bzl)-NH ₂	702,85	702,3	99
18	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH ₂	748,75	748,2	99
19	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH ₂	664,83	664,2	99
20	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH ₂	665,82	665,3	98
21	H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-NH ₂	684,84	684,3	98
22	H-Inp-D-2Nal-D-Dip-Phe-NH ₂	695,86	695,3	99
23	H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-NH ₂	664,83	664,3	97
24	H-Inp-D-2Nal-D-Bal-Phe-NH ₂	675,85	675,2	99
25	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH ₂	787,96	787,5	97
26	H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH ₂	799,03	798,4	99
27	H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	793,00	792,4	99
28	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH ₂	793,00	792,4	99
29	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂	784,96	784,4	98
30	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂	784,96	784,4	98
31	H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	801,99	801,4	98
32	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH ₂	808,02	807,4	99
33	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH ₂	664,83	664,2	98
34	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-NH ₂	673,81	673,3	99
35	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂	793,99	793,5	99
36	H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂	800,02	799,4	99
37	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂	809,00	808,5	99
38	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂	815,03	814,4	99
39	H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH ₂	814,04	813,4	98
40	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Apc-NH ₂	790,99	790,5	97
41	H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Apc-NH ₂	797,01	796,4	97
42	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Apc-NH ₂	806,00	805,5	97

ES 2 579 941 T3

Ej. n.º	Secuencia	Peso mol. (Calc.)	Peso mol. (MS-ES)	Pureza (%)
43	H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Apc-NH ₂	812,03	811,4	98
44	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	801,99	801,5	98
45	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	808,02	807,5	99
46	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂	799,97	799,5	98
47	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂	806,00	805,5	98
48	H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Apc-NH ₂	811,00	810,5	95
49	H-Apc-D-1Nal-D-2Nal-Phe-Apc-NH ₂	811,00	810,5	96
50	H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Lys-NH ₂	813,01	812,5	99
51	H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Apc-NH ₂	817,02	816,5	96
52	H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Apc-NH ₂	817,02	816,5	94
53	H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Lys-NH ₂	819,04	818,5	99
54	H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Lys-NH ₂	819,04	818,5	98
55	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH ₂	679,84	679,2	98
56	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-NH ₂	679,84	679,3	99
57	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-NH ₂	680,83	680,3	99
58	H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-NH ₂	685,87	685,2	97
59	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-NH ₂	686,86	686,2	99
60	H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH ₂	679,84	679,2	95
61	H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH ₂	680,83	680,2	97
62	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂	791,97	791,5	98
63	H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂	798,00	797,4	99
64	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂	806,99	806,5	99
65	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂	813,02	812,4	98
66	H-Inp-D-2Nal-D-Trp(Ψ)-Pim	610,77	611,4	99
67	H-Inp-D-1Nal-D-Trp(Ψ)-Pim	610,77	611,3	99
68	H-Inp-D-Bal-D-Trp(Ψ)-Pim	616,79	617,3	99

Ej. n.º	Secuencia	Peso mol. (Calc.)	Peso mol. (MS-ES)	Pureza (%)
69	H-Aib-D-Ser(Bzl)-D-Trp(Ψ)-Pim	564,69	565,3	99
70	H-Inp-D-Trp-D-2Nal(Ψ)-Pim	610,77	611,4	99

• Preparación de sal pamoato del Ejemplo 1

5 La sal acetato del Ejemplo 1 (200 mg, 0,22 mmol) se disolvió en 10 ml de agua. El pamoato sódico (190 mg, 0,44 mmol) se disolvió en 10 ml de agua. Las dos soluciones se combinaron y se mezclaron bien. Los precipitados se recogieron por centrifugación a 3.000 rpm durante 20 minutos, se lavaron tres veces con agua y se secaron mediante liofilización.

Estudios *in vitro*

10 Los compuestos de la presente invención pueden ser y fueron ensayados en cuanto a la actividad de ligandos del receptor del GHS según los siguientes procedimientos. El experto en la técnica sabría que procedimientos similares a los descritos en el presente documento pueden ser utilizados para ensayar las actividades de enlace de los compuestos de la invención frente a moléculas receptoras de melanocortina.

• Ensayos de enlace del radioligando

15 Las membranas celulares utilizadas para el ensayo *in vitro* de enlace del receptor se obtuvieron de células CHO-K1 transgénicas que expresan de forma estable el receptor del GHS recombinante humano. Las células CHO-K1 que expresan de forma estable el receptor del hGHS se homogeneizaron en 20 ml de Tris-HCl 50 mM helado con un Brinkman Polytron (Westbury, NY, EE.UU.) (ajuste 6, 15 s). Los homogeneizados se lavaron dos veces mediante centrifugación (39.000 g/10 min), y los sedimentos finales se resuspendieron en Tris-HCl 50 mM que contenía MgCl₂ 2,5 mM y 0,1% de BSA. Para el ensayo, se incubaron alícuotas (0,4 ml) con 0,05 nM (¹²⁵I)ghrelina (~2.000 Ci/mmol, Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA, EE.UU.), con y sin 0,05 ml de compuestos de ensayos competidores no etiquetados de la invención. Después de una incubación de 60 min (4 °C), la (¹²⁵I)ghrelina ligada se separó de la libre por filtración rápida a través de filtros GF/C (Brandel, Gaithersburg, MD, EE.UU.), que habían sido previamente humedecidos en 0,5 % de polietilimina/0,1 % de BSA. Los filtros se lavaron después tres veces con alícuotas de 5 ml de Tris-HCl 50 mM helado y 0,1 % de seroalbúmina bovina, y la radioactividad ligada atrapada en los filtros se contó mediante espectrometría gamma (Wallac LKB, Gaithersburg, MD, EE.UU.). La unión específica se definió como la (¹²⁵I)ghrelina ligada total menos la ligada en presencia de ghrelina 1.000 nM (Bachem, Torrence, CA, EE.UU.). Los datos de la unión específica de los péptidos de ejemplo se dan en la Tabla 2.

Tabla 2

Ej. n.º	Secuencia	Ki (nM) del hGHS
1	H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂	0,42
2	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH ₂	1,05
3	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-Lys-NH ₂	7,35
4	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Orn-Lys-NH ₂	243,00
5	H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	1,35
6	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr(Bzl)-Lys-NH ₂	1,55
7	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH ₂	25,43
8	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH ₂	0,45
9	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂	0,80

ES 2 579 941 T3

Ej. n.º	Secuencia	Ki (nM) del hGHS
10	H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	46,78
11	H-Inp-D-Bpa-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	93,75
12	H-Inp-D-2Nal-D-Bpa-Phe-Lys-NH ₂	419,00
13	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-NH ₂	11,35
14	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-NH ₂	113,50
15	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-NH ₂	16,10
16	H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-NH ₂	20,00
17	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr(Bzl)-NH ₂	4,46
18	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH ₂	36,31
19	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH ₂	4,11
20	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH ₂	6,17
21	H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-NH ₂	104,83
22	H-Inp-D-2Nal-D-Dip-Phe-NH ₂	104,80
23	H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-NH ₂	2,30
24	H-Inp-D-2Nal-D-Bal-Phe-NH ₂	27,40
25	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH ₂	1,58
26	H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH ₂	0,42
27	H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	0,33
28	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH ₂	0,31
29	H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂	0,64
30	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂	0,36
31	H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	0,42
32	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH ₂	0,29
33	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH ₂	0,87
34	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-NH ₂	0,70
35	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂	1,11

ES 2 579 941 T3

Ej. n.º	Secuencia	Ki (nM) del hGHS
36	H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂	0,52
37	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂	0,45
38	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH ₂	0,50
39	H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH ₂	0,36
40	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Apc-NH ₂	0,53
41	H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Apc-NH ₂	0,40
42	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Apc-NH ₂	0,46
43	H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Apc-NH ₂	0,51
44	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	0,42
45	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂	0,32
46	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂	0,46
47	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH ₂	0,71
48	H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Apc-NH ₂	1,99
49	H-Apc-D-1Nal-D-2Nal-Phe-Apc-NH ₂	1,71
50	H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Lys-NH ₂	1,32
51	H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Apc-NH ₂	3,48
52	H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Apc-NH ₂	1,49
53	H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Lys-NH ₂	1,46
54	H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Lys-NH ₂	0,68
55	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH ₂	0,73
56	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-NH ₂	0,89
57	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-NH ₂	1,41
58	H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-NH ₂	0,98
59	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-NH ₂	1,62
60	H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH ₂	0,95
61	H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH ₂	2,11

Ej. n.º	Secuencia	Ki (nM) del hGHS
62	H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂	1,19
63	H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂	0,83
64	H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂	0,98
65	H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH ₂	1,13
66	H-Inp-D-2Nal-D-Trp(Ψ)-Pim	116,68
67	H-Inp-D-1Nal-D-Trp(Ψ)-Pim	50,55
68	H-Inp-D-Bal-D-Trp(Ψ)-Pim	48,73
69	H-Aib-D-Ser(Bzl)-D-Trp(Ψ)-Pim	753,33
70	H-Inp-D-Trp-D-2Nal(Ψ)-Pim	182,00

• Estudio de solubilidad

5 La sal pamoato del Ejemplo 1 (50 mg) se pesó en un tubo de microcentrífuga, y después se añadieron 125 µl de PEG200 y 125 µl de agua. La mezcla se sometió a ultrasonidos para facilitar la disolución. Se obtuvo una solución transparente.

La solubilidad de la sal pamoato del Ejemplo 1 se determinó mezclando el péptido en agua o PBS, seguido de determinación por HPLC de la concentración en el sobrenadante, y los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Solubilidad de	Agua, pH 7,0	PBS, pH 7,4
Sal pamoato del Ejemplo 1	0,06 mg/ml	0,07 mg/ml
Sal pamoato del Ejemplo 1 con Zn	0,14 mg/ml	0,08 mg/ml

10 • Estudios farmacocinéticos de formulaciones del Ejemplo 1

La "Formulación 1" del Ejemplo 1 se preparó disolviendo una sal pamoato del Ejemplo 1 en una solución (v/v) de 50 % de PEG200 y 50% de agua, a una concentración de 200 mg/ml (20 % peso/vol).

La "Formulación 2" del Ejemplo 1 se preparó disolviendo una sal acetato del Ejemplo 1 en una solución salina/2 % suero de ratón desactivado por calor/5 % de DMA/2 % de solución Tween-80.

15 • Dosificación

Para la Formulación 1, las ratas Sprague-Dawley se dosificaron mediante inyección subcutánea de una cantidad fija de 5 µl/rata o de 1,0 mg/rata, o de una cantidad variable de aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal.

Para la Formulación 2, las ratas Sprague-Dawley se dosificaron mediante inyección subcutánea de una cantidad variable de 2,1 mg/kg de peso corporal.

20 • Preparación de la muestra

Para las Formulaciones 1 y 2, 50 µl de plasma se acidificaron con 2,5 µl de ácido fórmico y se precipitaron con 150 µl de acetonitrilo. El sobrenadante se recogió mediante centrifugación. Se inyectaron 50 µl de la preparación para análisis mediante LC-MS/MS.

- Análisis por LC-MS/MS

5 Para las Formulaciones 1 y 2, el análisis por LC-MS/MS se realizó con un sistema de espectrómetro de masas API4000 equipado con una sonda de Turbopulverización de Iones. Se utilizó el modo MRM de detección de iones moleculares con un par de iones de 396,5/112,3. La separación mediante HPLC se realizó con una columna Luna C8(2) 2x30 mm de 3µm que ejecuta desde 0 % B hasta 80 % B en 10 minutos a un caudal de 0,3 ml/minuto. El tampón A es 1% de ácido fórmico en agua y el tampón B es 1% de ácido fórmico en acetonitrilo. El LOQ era de 5 ng/ml.

- Resultados y Resumen

10 Las concentraciones de plasma del Ejemplo 1, dosificadas con la Formulación 1, se calcularon con su gráfico de calibración estándar y los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Tiempo	Concentración de plasma (ng/ml) del Ejemplo 1, dosificada con la Formulación 1	Concentración de plasma (ng/ml) del Ejemplo 1, dosificada con la Formulación 2
5 minutos	47,0	520
10 minutos	62,4	N/A
15 minutos	85,4	860
30 minutos	162,5	990
1 hora	312,5	820
2 horas	485,0	560
3 horas	N/A	480
4 horas	509,5	330
6 horas	N/A	130
8 horas	396,0	0
12 horas	334,0	0
16 horas	132,7	0
20 horas	121,0	0
24 horas	84,0	0

Los gráficos de recorrido a tiempo completo de los perfiles farmacocinéticos de la Formulación 1 se muestran a escala normal en la FIG. 1A, y a escala logarítmica en la FIG. 1B.

15 Algunos parámetros farmacocinéticos del Ejemplo 1, dosificado con la Formulación 1, se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

	Ejemplo 1 dosificado con la Formulación 1	Ejemplo 1 dosificado con la Formulación 2
T _{max} (horas)	4	0,5
C _{max} (ng/ml)	543	990
AUC (ng-hora/ml)	7.493	3.239
CL (ml/hora)	333	725
T _{1/2} (horas)	6,7	1,8

5 Los resultados indican que las formulaciones del Ejemplo 1 según la presente invención descritas en el presente documento proporcionan formulaciones de liberación sostenida aceptables con parámetros farmacocinéticos mejorados y perfiles de liberación más planos que pueden dar como resultado efectos secundarios atenuados y una eficacia mejorada. Por ejemplo, se demuestra que la Formulación 1 tiene un perfil de liberación de más de 24 horas después de una única inyección subcutánea, con C_{max} significativamente baja y T_{max} significativamente largo. Además, se demuestra que la formulación de la sal pamoato del Ejemplo 1, es decir, la Formulación 1, tiene un T_{1/2} significativamente aumentado comparado con la formulación de la sal acetato del Ejemplo 1, es decir, la Formulación 2.

10 Las realizaciones adicionales de la presente invención serán evidentes de la siguiente descripción y se entiende que están abarcadas por la invención como se describe en su totalidad en el presente documento y se define en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición farmacéutica de una solución transparente, que comprende un péptido que actúa como un ligando del receptor de GHS, en donde el péptido es H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que el péptido forma un depósito *in situ* después de la administración subcutánea o intramuscular a un sujeto, en donde la composición farmacéutica comprende además PEG, en donde dicho péptido está en forma de una sal pamoato, y en donde dicha solución transparente es una solución acuosa.
- 2.** La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde dicho PEG tiene un peso molecular medio de desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 10.000.
- 10 **3.** La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en donde dicho péptido está disuelto en una solución acuosa de PEG200 o PEG400, en el que la relación volumen/volumen de PEG frente a agua es desde aproximadamente 1:9 hasta aproximadamente 1:1.
- 4.** La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la concentración peso/volumen de dicho péptido está entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 2.000 mg/ml, y/o en donde el pH de dicha composición está entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 8,0.
- 15 **5.** La composición farmacéutica según la reivindicación 4, en donde dicha sal pamoato de H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂ está disuelta:
- (a) en solución acuosa de PEG400, en la que la relación volumen/volumen de PEG400 frente a agua es de aproximadamente 1:1, y en la que la concentración peso/volumen del péptido es de aproximadamente 200 g/ml;
- 20 (b) en solución acuosa de PEG200, en la que la relación volumen/volumen de PEG200 frente a agua es de aproximadamente 1:1, y en la que la concentración peso/volumen del péptido es de aproximadamente 200 mg/ml;
- (c) en solución en PBS de PEG400, en la que la relación volumen/volumen de PEG400 frente a PBS es de aproximadamente 1:1, y en la que la concentración peso/volumen del péptido es de aproximadamente 300 mg/ml; o
- 25 (d) en una solución salina de PEG400, en la que la relación volumen/volumen de PEG400 frente a solución salina es de aproximadamente 1:1, y en la que la concentración peso/volumen del péptido es de aproximadamente 300 mg/ml;
- 6.** La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además un metal divalente.
- 30 **7.** La composición farmacéutica según la reivindicación 6, en donde dicho metal divalente es zinc.
- 8.** La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además un conservante; un agente isotónico; un estabilizante; un tensioactivo; un agente quelante; y/o un tampón.
- 9.** La composición farmacéutica según la reivindicación 8:
- 35 (a) en donde dicho conservante se selecciona del grupo que consiste en m-cresol, fenol, alcohol bencílico y metilparabeno;
- (b) en donde dicho conservante está presente en una concentración desde aproximadamente 0,01 mg/ml hasta aproximadamente 100 mg/ml;
- (c) en donde dicho agente isotónico está presente en una concentración desde aproximadamente 0,01 mg/ml hasta aproximadamente 100 mg/ml;
- 40 (d) en donde dicho estabilizante se selecciona del grupo que consiste en imidazol, arginina e histidina; y
- (e) en donde dicho tampón se selecciona del grupo que consiste en Tris, acetato de amonio, acetato sódico, glicina, ácido aspártico, y Bis-Tris.

FIG. 1A

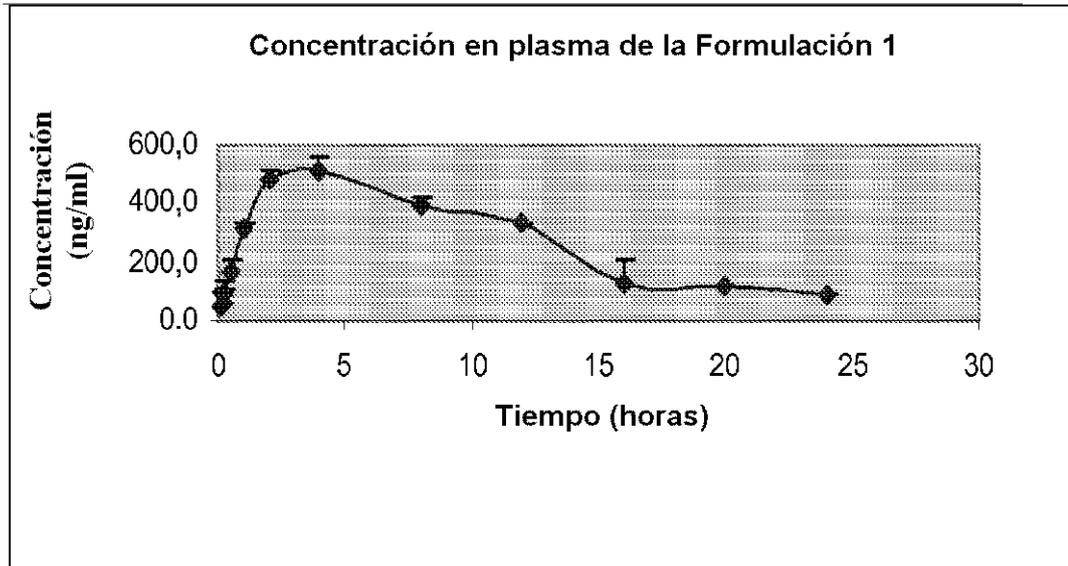


FIG. 1B

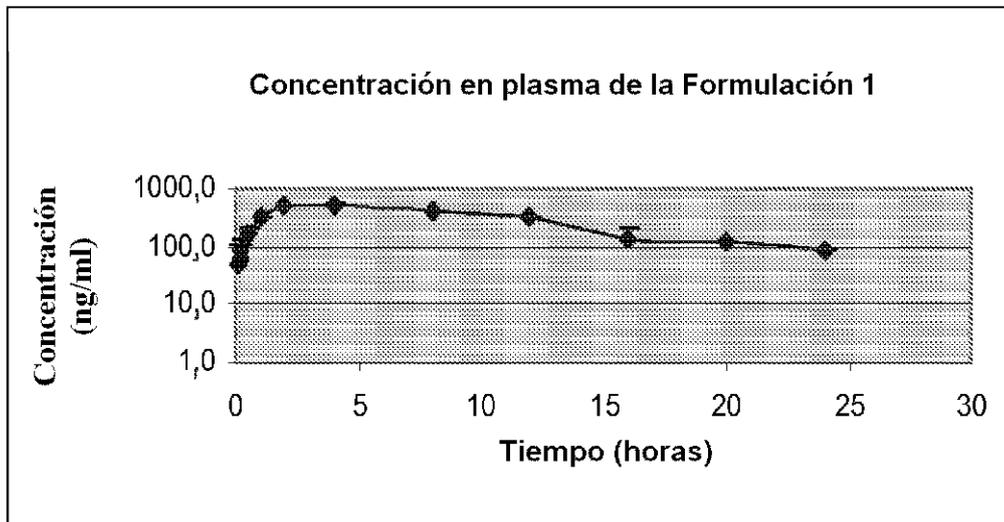


FIG. 2

