

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 963**

51 Int. Cl.:

A61K 38/17	(2006.01)
A61P 13/12	(2006.01)
A61K 38/22	(2006.01)
A61K 38/00	(2006.01)
A61K 38/10	(2006.01)
A61K 38/08	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.10.2009 PCT/AU2009/001367**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.04.2010 WO10042997**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2009 E 09820116 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2349320**

54 Título: **Composiciones y métodos para el tratamiento de trastornos renales**

30 Prioridad:
17.10.2008 AU 2008905378

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.03.2017

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

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 603 963 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 y métodos para el tratamiento de trastornos renales

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere a composiciones para el tratamiento terapéutico o profiláctico de enfermedad renal crónica como se define en las reivindicaciones. En particular, esta invención se refiere a composiciones que comprenden VIP o ciertos fragmentos activos de VIP y su uso en el tratamiento de fibrosis renal.

10

Antecedentes

Cualquier discusión del estado de la técnica a lo largo de la especificación no se debe considerar en modo alguno como una admisión de que tal estado de la técnica se conoce ampliamente o forma parte del conocimiento general común en el campo.

15

La enfermedad renal crónica (ERC) afecta aproximadamente al 10% de la población general en el mundo occidental. Los datos del RU y los EE UU indican que mientras la incidencia de ERC es aproximadamente el 2% de la población adulta joven, sube marcadamente con la edad alcanzando una incidencia del 50% en la población con edad por encima de 75 años. Estas cifras aumentarán como consecuencia del envejecimiento de las poblaciones occidentales y en segundo lugar del aumento en diabetes de tipo II que fluye de la obesidad epidémica. La mayoría de los pacientes con diabetes de tipo II tienen evidencia de daño renal, tal como microalbuminuria, en el momento del diagnóstico de su diabetes, y por tanto un aumento en la incidencia de diabetes aumentará automáticamente la incidencia de ERC de estadio temprano. También aumentará probablemente la incidencia de ERC de estadio más tardío. Hace poco más de una década la diabetes se clasificaba 3ª o 4ª como causa para entrar en programas de terapia de sustitución renal (diálisis y/o trasplante). Mientras que otras causas han permanecido estáticas o han aumentado solo ligeramente, la diabetes ha aumentado hasta ser la razón más común para la entrada en programas de insuficiencia renal terminal en menos de una década.

20

25

En la ERC la pérdida progresiva de función renal se produce como consecuencia de la deposición de tejido fibroso entre las unidades funcionales del riñón o nefronas (fibrosis intersticial) así como la sustitución permanente de la superficie de filtración por tejido fibroso (esclerosis glomerular). Algunos estudios indican que la primera (fibrosis intersticial) puede ser más importante que la última (esclerosis glomerular) en determinar si un paciente evoluciona al estadio terminal. Mientras que el daño glomerular primario también es importante en el desarrollo de ERC y enfermedad renal terminal (ERT) hay evidencia de que la fibrosis intersticial aumentada acelera la pérdida de función glomerular causando daño isquémico a los glomérulos – colapsando los ovillos y cápsulas engrosadas lo que produce obsolescencia. Mediante este mecanismo, la fibrosis intersticial acelera la evolución de la enfermedad renal al estadio terminal. Los tratamientos actualmente disponibles (tal como inhibidores de ACE, bloqueantes del receptor de angiotensina, inhibidores de renina) alteran la hemodinámica glomerular reduciendo la presión intraglomerular actuando de esta manera para estabilizar la esclerosis glomerular. En general ralentizan, pero no previenen la evolución de ERC. Con una prevalencia creciente de ERC claramente hay una necesidad sustancial para reducir la necesidad para terapia de sustitución renal previniendo y/o revirtiendo la fibrosis renal.

35

40

VIP se descubrió por Said y Mutt en la década de 1970 y se ha mostrado que afecta la excreción urinaria de sodio y bicarbonato por el riñón. La administración sistémica de VIP también aumenta la secreción de renina por el riñón, que puede ser profibrótica ya que se ha mostrado recientemente que la renina tiene propiedades proinflamatorias y profibróticas. La administración aguda de VIP disminuye la tasa de filtración glomerular y el flujo de plasma renal, pero los efectos de la administración crónica no se conocen. Se ha mostrado que VIP administrado antes de la lesión protege contra la insuficiencia renal aguda, que se produce debido a hemorragia. El documento WO 2006/012394 A1 discute compuestos de polipéptido de activación de adenilato ciclasa hipofisaria (PACAP) tal como VIP y sugiere su potencial uso en protección renal tal como insuficiencia renal crónica o insuficiencia renal aguda. Se mostraron efectos positivos para PACAP38 sobre la morfología y supervivencia de células de túbulo renal y supresión de crecimiento de mieloma. Sin embargo, los mecanismos implicados en la insuficiencia renal aguda hipovolémica (baja presión de perfusión e hipoxia) no contribuyen a la evolución de ERC. Se ha mostrado que agentes que disminuyen la presión sanguínea ralentizan la evolución de la enfermedad renal crónica reduciendo la presión intraglomerular y, por tanto, disminuyendo la evolución de la esclerosis glomerular. VIP es un vasodilatador potente, sin embargo, VIP sin ayuda no disminuye la presión sanguínea en el animal entero.

45

50

55

La visión convencional de la relación estructura/función con respecto a la actividad de VIP es que los residuos de aminoácidos N-terminales (1-5) son importantes y necesarios para la administración de señal una vez que VIP se une a su receptor. Además, hay ciertos residuos de aminoácidos clave a lo largo de la molécula de VIP, distales al extremo N, que son importantes para la unión al receptor. Esto sugeriría que fragmentos de VIP que carecen o bien de los residuos N-terminales o porciones significativas que abarcan los residuos de unión al receptor no serían completamente funcionales.

60

65

La actividad de VIP o fragmentos de VIP en el tratamiento de afecciones tales como fibrosis renal, enfermedad renal crónica o insuficiencia renal, no se han descrito previamente. Actualmente existe necesidad para tratamientos mejores y/o alternativos para tales afecciones.

- 5 Por tanto, es un objeto de la presente invención superar o mejorar al menos una de las desventajas del estado de la técnica, o proporcionar una alternativa útil.

Compendio de la invención

- 10 La invención se refiere a las formas de realización caracterizadas en las reivindicaciones. La presente invención se basa en parte en la observación de que VIP y/o fragmentos de VIP tienen la capacidad de prevenir el desarrollo, o revertir fibrosis establecida en el riñón. A pesar de la visión actualmente predominante, la actividad de VIP y sus fragmentos en el tratamiento y/o prevención de enfermedad renal crónica y fibrosis no está restringida por delección de los residuos N-terminales de VIP o la mayoría de los residuos de aminoácidos responsables de la unión al receptor.

- 15 Según un primer aspecto, la invención proporciona una composición para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de fibrosis renal, la composición comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de péptido intestinal vasoactivo (VIP) o uno o más fragmentos funcionales de VIP seleccionados de VIP(10-28), VIP(4-12), VIP(4-16), VIP(4-20), VIP(4-24), VIP(6-10), VIP(6-12), VIP(6-16), VIP(6-20), VIP(6-24) o sustituciones conservadoras de los mismos.

- 20 La especificación proporciona una composición para el tratamiento profiláctico o terapéutico de insuficiencia renal, la composición comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de péptido intestinal vasoactivo (VIP) o uno o más fragmentos funcionales de VIP seleccionados de VIP(10-28), VIP(4-12), VIP(4-16), VIP(4-20), VIP(4-24), VIP(6-10), VIP(6-12), VIP(6-16), VIP(6-20), VIP(6-24) o sustituciones conservadoras de los mismos.

- 25 La especificación proporciona además una composición para el tratamiento profiláctico o terapéutico de fibrosis renal, la composición comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de péptido intestinal vasoactivo (VIP) o uno o más fragmentos funcionales de VIP seleccionados de VIP(10-28), VIP(4-12), VIP(4-16), VIP(4-20), VIP(4-24), VIP(6-10), VIP(6-12), VIP(6-16), VIP(6-20), VIP(6-24) o sustituciones conservadoras de los mismos.

- 30 Preferiblemente, las composiciones según la presente invención se administran junto con un soporte farmacéuticamente aceptable, que puede ser cualquiera de los conocidos en la técnica o ideados de aquí en adelante y adecuados para el uso pretendido. Además de soportes, la composición farmacéutica de la invención puede incluir otros ingredientes, incluyendo colorantes, conservantes, tampones y antioxidantes, por ejemplo. Se pueden administrar preferiblemente junto con uno o más otros principios activos útiles en el tratamiento de afecciones renales. Se pueden, por preferencia, formular para la administración por vías oral, intravenosa, intramuscular o subcuticular. Otros métodos de administración tal como parches, rapé, espráis nasales y similares, estarán claros para los expertos en la materia.

- 35 La cantidad farmacéuticamente eficaz de VIP o un fragmento activo de VIP variará según el estado general del paciente y/o la naturaleza exacta y gravedad de la enfermedad. Estas variables las puede evaluar un experto en la materia basado en experiencia y con experimentación rutinaria solo. Un intervalo de dosis apropiado, como punto de partida, se puede derivar de las dosis administradas a los modelos animales descritos en el presente documento, o con referencia al documento PCT/AU2005/000835. Las composiciones de la invención se pueden usar para prevenir o ralentizar la evolución de enfermedad o afección renal establecida, particularmente fibrosis, así como para reducir el grado de, o prevenir el establecimiento de fibrosis.

- 40 La especificación también proporciona un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedad renal crónica en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto en riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica, o a un sujeto que tiene enfermedad renal crónica, una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de péptido intestinal vasoactivo (VIP) o uno o más fragmentos funcionales de VIP seleccionados de VIP(10-28), VIP(4-12), VIP(4-16), VIP(4-20), VIP(4-24), VIP(6-10), VIP(6-12), VIP(6-16), VIP(6-20), VIP(6-24) o sustituciones conservadoras de los mismos.

- 45 Con respecto al tratamiento profiláctico se entenderá que tal tratamiento beneficiaría particularmente a sujetos que están en riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica y/o fibrosis renal. Como un ejemplo de sujetos en la categoría de riesgo son los que tienen afecciones asociadas tal como hipertensión, diabetes, glomerulonefritis, intoxicación por metales pesados, gota, fármacos tal como cisplatino y otros que se usan en quimioterapia contra el cáncer, así como oro y penicilamina que se usan en el tratamiento de artritis reumatoide, predisposición genética, otras afecciones tal como nefritis por reflujo, LES y vasculitis, y similares.

- 50 El tratamiento profiláctico se puede usar para prevenir o ralentizar el desarrollo de fibrosis en un sujeto que tiene fibrosis o en riesgo de desarrollar fibrosis.

5 La especificación proporciona un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de insuficiencia renal en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto en riesgo de desarrollar insuficiencia renal, o a un sujeto que tiene insuficiencia renal una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de péptido intestinal vasoactivo (VIP) o uno o más fragmentos funcionales de VIP seleccionados de VIP(10-28), VIP(4-12), VIP(4-16), VIP(4-20), VIP(4-24), VIP(6-10), VIP(6-12), VIP(6-16), VIP(6-20), VIP(6-24) o sustituciones conservadoras de los mismos.

10 La especificación proporciona un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de fibrosis renal en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto en riesgo de desarrollar fibrosis renal, o a un sujeto que tiene fibrosis renal una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de péptido intestinal vasoactivo (VIP) o uno o más fragmentos funcionales de VIP seleccionados de VIP(10-28), VIP(4-12), VIP(4-16), VIP(4-20), VIP(4-24), VIP(6-10), VIP(6-12), VIP(6-16), VIP(6-20), VIP(6-24) o sustituciones conservadoras de los mismos.

15 El tratamiento profiláctico se puede usar eficazmente para prevenir o ralentizar la evolución de enfermedad renal crónica establecida, en particular fibrosis establecida como se reivindica, en un sujeto o se puede usar para prevenir el desarrollo de fibrosis en un sujeto en riesgo de desarrollar fibrosis como se reivindica.

20 Las afecciones que están asociadas con, o que predisponen a un sujeto a, el desarrollo de fibrosis renal incluyen las que dan lugar a la generación de mediadores profibróticos.

Será aparente para el experto en la materia que puede ser necesario alterar el patrón de uso de las composiciones de la invención y la pauta posológica para un efecto óptimo. Puede ser necesario considerar la naturaleza de la enfermedad o afección, así como su gravedad.

25 La especificación proporciona péptido intestinal vasoactivo (VIP) o uno o más fragmentos funcionales de VIP seleccionados de VIP(10-28), VIP(4-12), VIP(4-16), VIP(4-20), VIP(4-24), VIP(6-10), VIP(6-12), VIP(6-16), VIP(6-20), VIP(6-24) o sustituciones conservadoras de los mismos, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedad renal crónica.

30 La especificación proporciona péptido intestinal vasoactivo (VIP) o uno o más fragmentos funcionales de VIP seleccionados de VIP(10-28), VIP(4-12), VIP(4-16), VIP(4-20), VIP(4-24), VIP(6-10), VIP(6-12), VIP(6-16), VIP(6-20), VIP(6-24) o sustituciones conservadoras de los mismos, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de insuficiencia renal.

35 La invención proporciona además péptido intestinal vasoactivo (VIP) o uno o más fragmentos funcionales de VIP seleccionados de VIP(10-28), VIP(4-12), VIP(4-16), VIP(4-20), VIP(4-24), VIP(6-10), VIP(6-12), VIP(6-16), VIP(6-20), VIP(6-24) o sustituciones conservadoras de los mismos, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de fibrosis renal.

40 Preferiblemente, el uso es para prevenir o ralentizar la evolución de enfermedad renal crónica establecida. Alternativamente, el uso es para prevenir o ralentizar el desarrollo de fibrosis en un sujeto en riesgo de desarrollar fibrosis. El uso también es para reducir el grado de fibrosis establecida.

45 Según un aspecto adicional, la invención proporciona un método de reducir los niveles, inhibir o reducir la producción de mediadores profibróticos en un sujeto en riesgo de desarrollar, o que tiene enfermedad renal, el método comprende administrar al sujeto una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de péptido intestinal vasoactivo (VIP) o uno o más fragmentos funcionales de VIP seleccionados de VIP(10-28), VIP(4-12), VIP(4-16), VIP(4-20), VIP(4-24), VIP(6-10), VIP(6-12), VIP(6-16), VIP(6-20), VIP(6-24) o sustituciones conservadoras de los mismos.

50 Según otro aspecto, la invención proporciona un método de reducir la formación de colágeno o aumentar la degradación de colágeno en el riñón de un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de péptido intestinal vasoactivo (VIP) o uno o más fragmentos funcionales de VIP seleccionados de VIP(10-28), VIP(4-12), VIP(4-16), VIP(4-20), VIP(4-24), VIP(6-10), VIP(6-12), VIP(6-16), VIP(6-20), VIP(6-24) o sustituciones conservadoras de los mismos.

55 En el contexto de la presente invención ciertos términos se pueden usar intercambiamente o incorporar en un término con un significado más amplio. Por tanto, el término "trastorno renal" o "enfermedad renal" se pueden usar intercambiamente. El término "enfermedad renal crónica" "enfermedad renal" puede abarcar afecciones tal como fibrosis renal e insuficiencia renal. El término "afección asociada" como se usa en el contexto de la presente invención se pretende que abarque afecciones y trastornos que surgen como una consecuencia directa de enfermedad renal, así como afecciones que predisponen al desarrollo o exacerbación de la enfermedad renal. Por ejemplo, el término "afección asociada" en referencia a enfermedad renal puede abarcar, sin limitación, glomerulonefritis, enfermedad tubulointersticial, nefropatía por reflujo, poliquistosis, LES, vasculitis, esclerodermia, síndrome de Sjogrens, gota, hipertensión, diabetes y fibrosis renal.

El término “profiláctico” como se usa en el contexto de la presente invención se pretende, entre otros, que abarque tratamientos usados para prevenir o ralentizar el desarrollo de fibrosis en un sujeto en riesgo. Una proporción de sujetos a los que se les puede dar tratamiento profiláctico puede ya tener signos de enfermedad renal.

5 En el contexto de la presente invención el término “terapéutico” se pretende que signifique tratamiento parcial o completamente curativo de una afección existente.

10 Se debe entender que la presente invención también abarca en su ámbito ciertos análogos de fragmentos de VIP, que se basan en sustituciones conservadoras de uno o más aminoácidos de los fragmentos de VIP. Tales sustituciones las conocerían bien los expertos en la materia y no necesitarían más que un sencillo ensayo y error usando técnicas bien establecidas. Por tanto, el término “fragmento de VIP” como se usa en el contexto de la presente invención se pretende que abarque tales análogos.

15 A menos que el contexto claramente requiera otra cosa, a lo largo de la descripción y las reivindicaciones, las palabras “comprende”, “comprender” y similares se deben interpretar en un sentido inclusivo opuesto a un sentido exclusivo o exhaustivo; es decir, en el sentido de “incluyendo, pero no limitado a”.

Breve descripción de las figuras

20 Figura 1: Fibrosis intersticial renal después de la infusión de vehículo control o péptido a 5 pmol/kg/min durante 4 semanas en SHR con dieta de sal al 2,2%.

25 Figura 2: Fibrosis intersticial renal después de la infusión de vehículo control o péptido a 5 pmol/kg/min durante 4 semanas en SHR con dieta de sal al 2,2%. VB806f se refiere a VIP(6-10), VB806c se refiere a VIP(6-20), VB806b se refiere a VIP(6-24).

30 Figura 3: Fibrosis intersticial renal después de la infusión de vehículo control o péptido a 5 pmol/kg/min durante 4 semanas en SHR con dieta de sal al 2,2%. VB804e se refiere a VIP(4-12), VB804c se refiere a VIP(4-20), VB804b se refiere a VIP(4-24).

Figura 4: Fibrosis intersticial renal después de la infusión de vehículo control o péptido a 5 pmol/kg/min durante 4 semanas en SHR con dieta de sal al 2,2%.

Descripción de la forma de realización preferida

35 Sorprendentemente se ha encontrado ahora que la molécula de VIP como un todo, actúa para prevenir, reducir o revertir la fibrosis renal y, por tanto, prevenir o ralentizar la evolución de la enfermedad renal crónica. Además, en vista de las visiones bien aceptadas mantenidas en este campo, se ha encontrado sorprendentemente que fragmentos de VIP que carecen de aminoácidos y motivos que se pensaba que eran importantes para su función
40 son, no obstante, agentes terapéuticos útiles para revertir o retrasar el inicio de la fibrosis renal, o prevenir el inicio de fibrosis en sujetos en riesgo de desarrollar enfermedad renal. Se pueden seleccionar fragmentos de VIP particularmente útiles de, pero no limitados a, VIP(10-28), VIP(4-12), VIP(4-16), VIP(4-20), VIP(4-24), VIP(6-10), VIP(6-12), VIP(6-16), VIP(6-20), VIP(6-24). VIP o fragmentos de VIP también son útiles en el tratamiento de insuficiencia renal.

45 El uso de las composiciones farmacéuticas de la invención en el tratamiento de fibrosis renal como se reivindica, y también de enfermedad renal crónica o afecciones asociadas representa una nueva clase de agentes terapéuticos para estas afecciones. Los tratamientos existentes para la enfermedad renal crónica o afecciones asociadas habitualmente se dirigen a uno, o como mucho dos, de los mecanismos causantes conocidos en enfermedad renal
50 crónica. Sin querer estar unido por ningún mecanismo de acción particular, se cree que las composiciones o preparaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden dirigir virtualmente a todos los promotores actualmente conocidos de enfermedad renal.

55 En base a los presentes estudios, y sin querer estar unido por teoría, se postula que VIP o fragmentos de VIP actúan como reguladores principales para prevenir el desarrollo de fibrosis, y que la eliminación de VIP puede desencadenar la síntesis de un número de mediadores profibróticos, causando de esta manera la lesión renal. Los fragmentos de VIP de la presente invención parecen ser capaces de actuar casi de la misma manera que VIP nativo, pero son más adecuados para aplicaciones terapéuticas debido al menor tamaño y por tanto estabilidad aumentada y facilidad de fabricación.

60 Todas las secuencias se refieren a VIP y fragmentos de origen humano, pero debido al muy alto nivel de conservación de aminoácidos, también se contemplan VIP y fragmentos del mismo derivados de otras especies de mamíferos y están abarcados por la presente invención.

65 La presente invención también contempla composiciones farmacéuticas, que incluyen VIP y/o fragmentos activos de VIP. Tales composiciones pueden incluir cualquier tipo de forma farmacéutica tal como comprimidos, cápsulas,

5 polvos, formulaciones líquidas, liberación retrasada o sostenida, parches, rapés, espráis nasales y similares. Las formulaciones pueden incluir además otros ingredientes tal como colorantes, conservantes, tampones y antioxidantes, por ejemplo. La forma física y contenido de las formulaciones farmacéuticas contempladas son preparaciones convencionales que pueden formular los expertos en el campo de la formulación farmacéutica y se basan en principios bien establecidos y composiciones descritas en, por ejemplo, The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Edición, 1995 (Mack Publishing Co. Pensilvania, EE UU); Farmacopea Británica 2000, y textos y manuales de formulación similares. Las composiciones de la presente invención también pueden incluir otros agentes activos útiles en el tratamiento de enfermedad renal, insuficiencia renal o fibrosis renal.

10 La vía y frecuencia de administración de las composiciones de la presente invención dependerá de los requisitos del tratamiento y la naturaleza de la molécula que se va a administrar. Por tanto, las formulaciones se pueden preparar adecuadamente para la administración por inyección intravenosa, intramuscular o subcuticular. VIP y/o fragmentos de VIP también pueden ser adecuados para la administración mucosa tal como oral, sublingual, nasal y similares. Estos parámetros los establecen fácilmente los expertos en la materia.

15 Se ha mostrado que las composiciones farmacéuticas de la invención son eficaces en prevenir o ralentizar la evolución de fibrosis renal establecida, así como en reducir el grado (reversión) de fibrosis establecida y por tanto importantes en aplicaciones terapéuticas. Las composiciones de la presente invención también son útiles para el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedad renal crónica. Estos son importantes descubrimientos con respecto a la gama y gravedad de afecciones, que se pueden tratar con las composiciones de la presente invención.

20 Además, las composiciones de la presente invención se pueden usar profilácticamente en sujetos en riesgo de desarrollar fibrosis renal, como se reivindica, así como enfermedad renal crónica o una afección asociada. Como ejemplo de sujetos en la categoría de riesgo están los que tienen afecciones asociadas tal como hipertensión, diabetes, glomerulonefritis, intoxicación por metales pesados, gota, fármacos tal como cisplatino y otros que se usan en quimioterapia contra el cáncer, así como oro y penicilamina que se usan en el tratamiento de artritis reumatoide, predisposición genética, otras afecciones tal como nefritis por reflujo, LES y vasculitis y similares.

25 Conservando el contenido en VIP del riñón en un sujeto con, o en riesgo de desarrollar, fibrosis renal como se reivindica, así como enfermedad renal crónica o una afección asociada, mediante el uso de las composiciones de la presente invención, se pueden alcanzar beneficios terapéuticos significativos. Los beneficios incluyen la reducción de fibrosis, reducción en el nivel, producción o actividad de mediadores profibróticos, reducción en la evolución de fibrosis, reducción en la formación de colágeno o aumento de la degradación de colágeno en el riñón.

35 La invención se describirá ahora más particularmente con referencia a ejemplos no limitantes.

Experimental

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

Ejemplo 1 – Secuencia de aminoácidos de VIP y fragmentos de VIP.

Todos los fragmentos de VIP se obtuvieron de o se sintetizaron por Auspep, Australia.

45 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(10-28) - Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn
 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
 50 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(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
 55 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

Ejemplo 2 – Efecto de infusión de fragmentos de VIP sobre la fibrosis renal en modelos de rata de fibrosis.

60 Para los experimentos de fibrosis renal, se usaron dos tipos de ratas, ratas espontáneamente hipertensas (SHR) y ratas Wistar-Kyoto (WKY) control normotensas (los animales se obtuvieron de Australian Animal Resources, Perth, Australia Occidental, Australia)

- 65 i) Ratas espontáneamente hipertensas (SHR) macho con una dieta con sal al 2,2%
 ii) Ratas Wistar Kyoto (WKY) macho con dietas con sal al 4,4%

En cada modelo las ratas se aleatorizaron a VIP(1-28), VIP(10-28), VIP(4-12), VIP(4-16); VIP(4-20), VIP(4-24), VIP(6-10), VIP(6-12), VIP(6-16), VIP(6-20), VIP(6-24).

5 Empezando a las 12 semanas de edad, las ratas se aclimataron a medidas de presión sanguínea por manguito en la cola y manejo durante 2 semanas. Se sometieron a inserción operativa de una minibomba osmótica (Alzet – fabricante: Durect Corporation, Cupertino, Ca, EE UU; suministrador: Bioscientific Gynea, NSW, Australia) que se diseñó para administrar vehículo solo (solución de Hartman, Baxter Health Care Corporation, EE UU) – (controles) o VIP, fragmento o análogo de VIP a una dosis de 4 pmol/kg/ratón o 5 pmol/kg/min por vía intravenosa.

10 La infusión siguió durante 4 semanas, durante las cuales las ratas se pesaron y se midió la presión sanguínea dos veces a la semana. Al final del periodo de infusión de 4 semanas, las ratas se anestesiaron y se recogieron los riñones.

15 Después de fijar en formalina tamponada los riñones se embebieron en cera, se seccionaron y tiñeron con hematoxilina y eosina o con tricómico de Masson (Lomb Scientific, EE UU).

20 Para la cuantificación de la fibrosis intersticial, se digitalizaron veinte campos microscópicos de cada riñón y la cantidad de fibrosis en cada uno se determinó como el porcentaje de área de superficie usando el software Image-Pro Plus V5.0 (Cybernetics). El valor medio para cada rata y posteriormente para cada grupo de infusión se determinó después.

Las figuras 1, 2, 3 y 4 muestran reducciones en fibrosis renal intersticial que se produjeron como resultado de la infusión de VIP y varios fragmentos de VIP durante 4 semanas en las SHR con una dieta con sal al 2,2%.

25 En los datos representativos mostrados en las figuras VB804e se refiere a VIP(4-12), VB804c se refiere a VIP(4-20), VB804b se refiere a VIP(4-24), VB806f se refiere a VIP(6-10), VB806c se refiere a VIP(6-20), y VB806b se refiere a VIP(6-24). Los resultados de los estudios con fragmentos de VIP no específicamente mostrados en las figuras fueron similares a esos para los fragmentos representativos mostrados.

30 La importancia de la presente invención para la asistencia sanitaria será inmediatamente aparente para el experto en la materia tras leer esta divulgación. Aunque la capacidad para tratar enfermedad renal crónica ha mejorado significativamente con la llegada de inhibidores de ACE, bloqueantes del receptor de angiotensina e inhibidores de renina, las preparaciones farmacéuticas de la presente invención, que actúan para prevenir la evolución de la lesión subyacente (fibrosis), o incluso revertir fibrosis, tienen la capacidad para prevenir el aumento de enfermedad de moderada a grave y, por tanto, para reducir sustancialmente la carga para la asistencia sanitaria. El tamaño global de ciertos fragmentos de VIP y su actividad los hace idealmente adecuados como dianas para el desarrollo de fármacos.

Lista de secuencias

40 <110> Vectus Biosystems Pty Limited

<120> COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RENALES

45 <130> T1235 EP

<140> EP 09 82 0116.3

<141> 16-10-2009

50 <150> AU 2008905378

<151> 17-10-2008

<160> 11

55 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 28

<212> PRT

60 <213> Homo sapiens

<400> 1

ES 2 603 963 T3

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

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

5 <210> 2
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2
Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser
1 5 10 15

Ile Leu Asn

10 <210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

15 <400> 3
Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg
1 5

20 <210> 4
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

25 <400> 4
Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10

30 <210> 5
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5
Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val
1 5 10 15

Lys

35 <210> 6
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

40 <400> 6
Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val
1 5 10 15

Lys Lys Tyr Leu Asn
20

45 <210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7
Phe Thr Asp Asn Tyr
1 5

5 <210> 8
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8
Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg
10 1 5

<210> 9
<211> 11
<212> PRT
15 <213> Homo sapiens

<400> 9
Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10

20 <210> 10
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

25 <400> 10
Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys
1 5 10 15

<210> 11
<211> 19
30 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11
Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys
1 5 10 15

35 Tyr Leu Asn

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de péptido intestinal vasoactivo (VIP) o uno o más fragmentos funcionales de VIP seleccionados de VIP(10-28), VIP(4-12), VIP(4-16), VIP(4-20), VIP(4-24), VIP(6-10), VIP(6-12), VIP(6-16), VIP(6-20), VIP(6-24) o sustituciones conservadoras de los mismos para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de fibrosis renal.
- 10 2. Una composición para uso según la reivindicación 1, en donde la fibrosis renal se asocia con enfermedad renal crónica o insuficiencia renal.
- 15 3. Una composición para uso según la reivindicación 1 o 2, en combinación con un soporte farmacéuticamente aceptable.
- 20 4. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la administración simultánea o secuencial con uno o más otros agentes activos útiles en el tratamiento de fibrosis renal.
- 25 5. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, formulada para la administración por vías oral, intravenosa, intramuscular o subcuticular.
6. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición reduce el riesgo de desarrollar, previene el establecimiento de, o ralentiza la evolución de fibrosis renal.
7. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición reduce los niveles, inhibe o reduce la producción de mediadores profibróticos.
8. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición reduce la formación de colágeno o aumenta la degradación de colágeno.

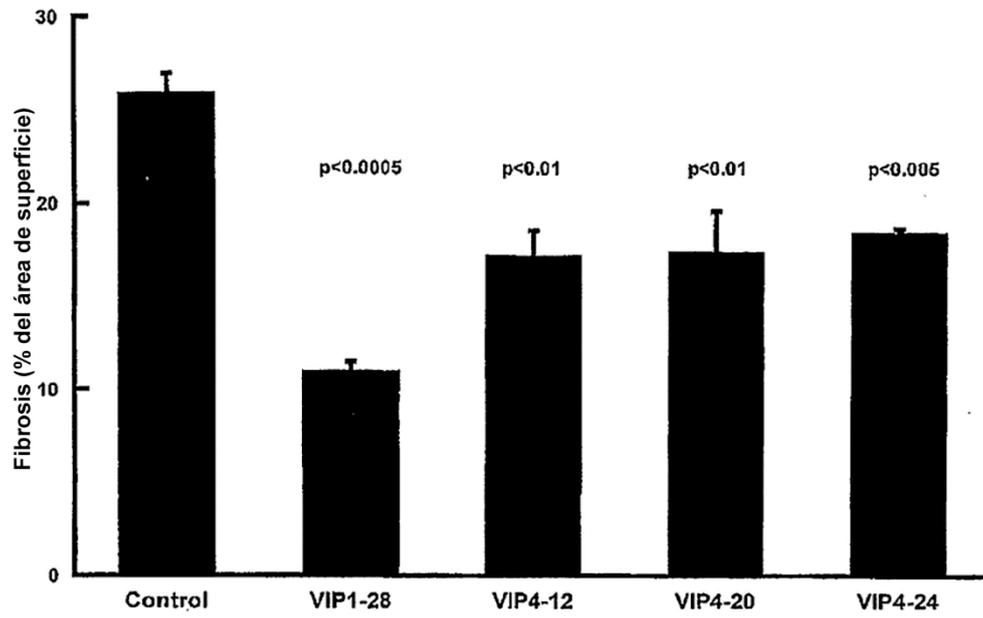
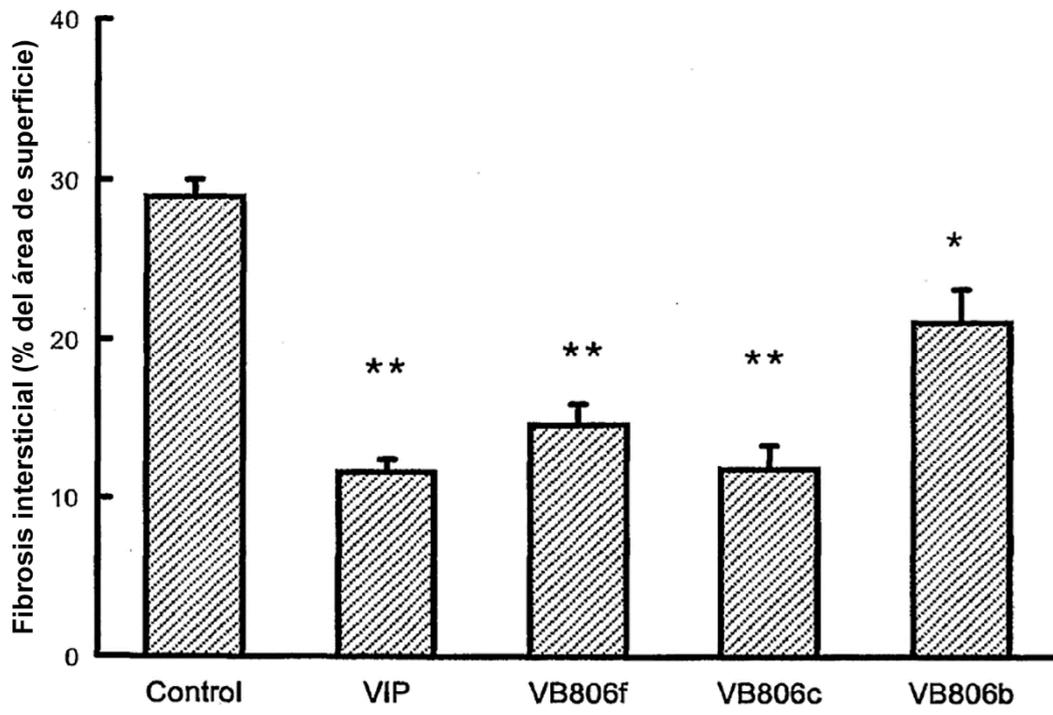
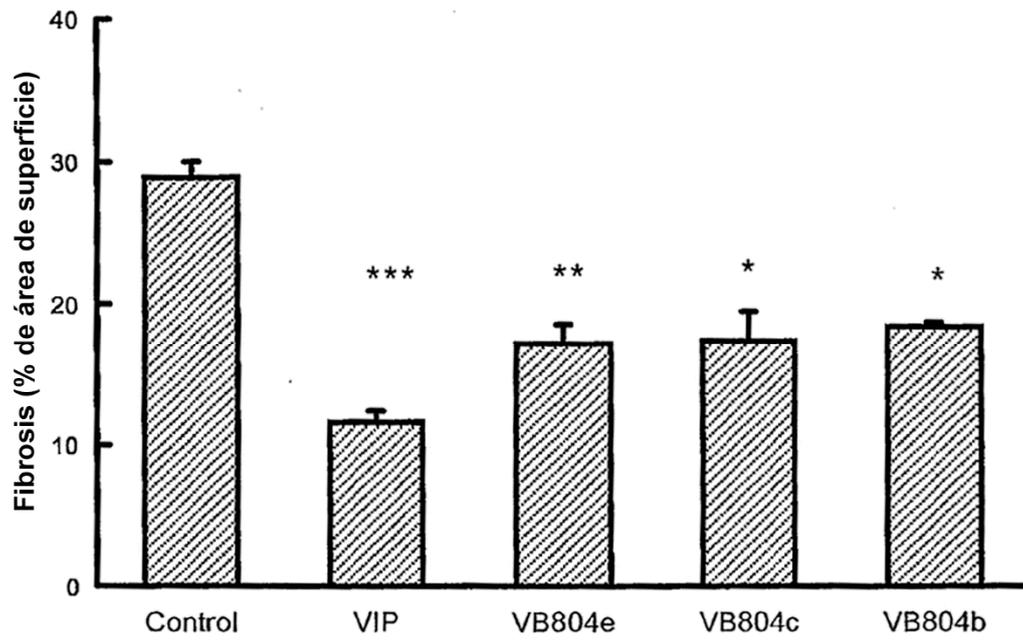


Figura 1



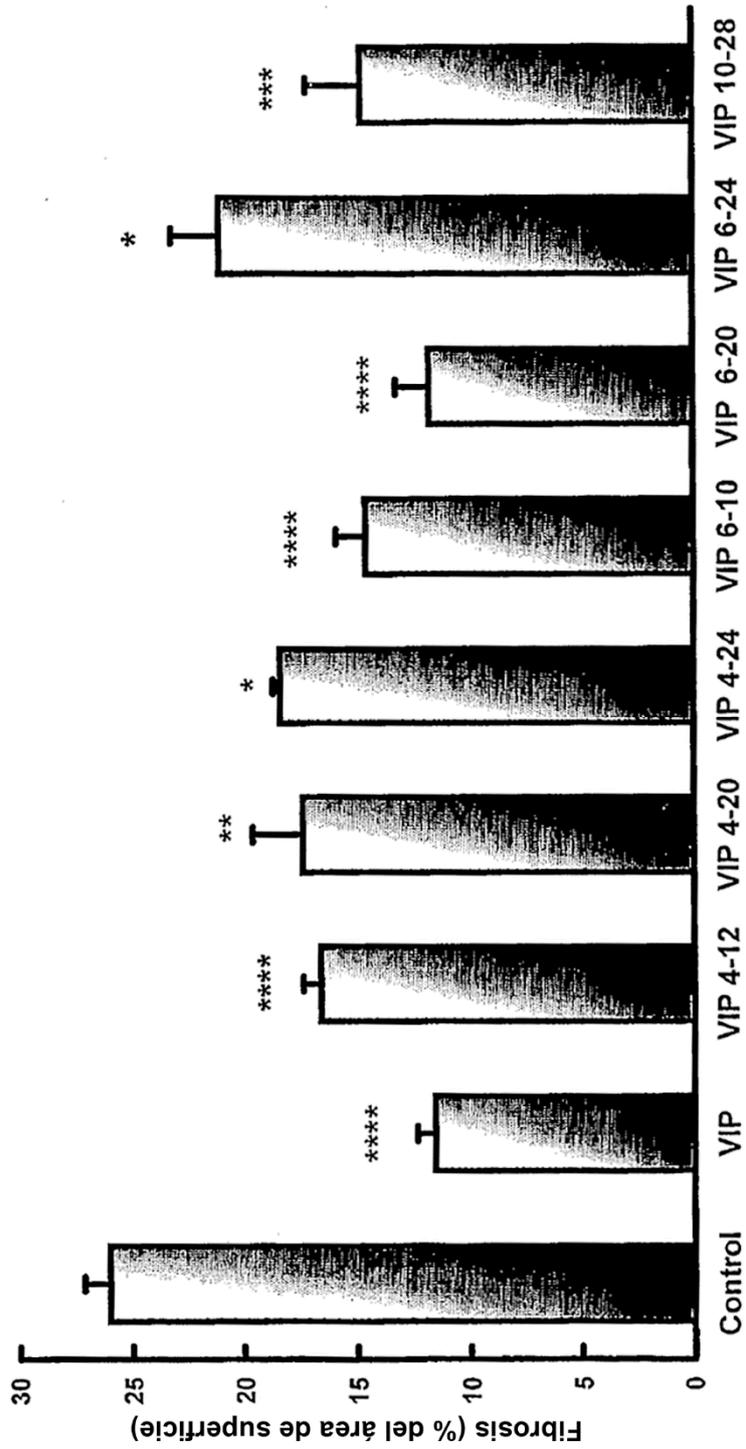
* $p < 0,01$, ** $p < 0,0005$ frente al control

Figura 2



* $p < 0,005$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0005$ frente al control

Figura 3



* p<0,05, ** p<0,025, *** p<0,005 y **** p<0,0005 frente al control

Figura 4