

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 864**

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 14170486 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2783697**

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

30 Prioridad:

09.12.2005 AU 2005906947

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

05.07.2017

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 2 621 864 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 usos de los mismos

5 Campo técnico

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

10

Antecedentes

Cualquier análisis de la técnica anterior a lo largo de la memoria descriptiva no debería considerarse en ningún modo como una admisión de que dicha técnica anterior se conoce ampliamente o forma parte del conocimiento general común en el campo.

15

En fibrosis miocárdica, se reemplaza músculo cardiaco por tejido fibroso o cicatricial. Esto puede interferir con la flexibilidad del músculo cardiaco. Puede conducir a una reducción de la función y, con el tiempo, a insuficiencia cardiaca manifiesta. El uso de VIP y ciertos fragmentos de VIP en tratamiento terapéutico y profiláctico de fibrosis miocárdica y afecciones relacionadas se ha descrito en el documento PCT/AU2005/000835 incorporado en su totalidad en el presente documento por referencia.

20

La visión convencional de la relación de estructura/función con respecto a actividad de VIP es que los restos de aminoácidos N terminales (1-5) son importantes y necesarios para el suministro de señal una vez que VIP se une con su receptor. Además, hay ciertos restos de aminoácidos clave a lo largo de la molécula VIP, distantes del extremo N terminal, que son importantes para unión al receptor. Esto sugeriría que los fragmentos de VIP que carecen de restos N terminales o partes significativas que abarcan los restos de unión al receptor no serían completamente funcionales. Estudios anteriores con dos fragmentos de VIP, descritos en el documento PCT/AU2005/000835, indican que dichos fragmentos de VIP podrían estar activos, al menos en el tratamiento de fibrosis miocárdica.

25

30

El documento WO 0243746 describe el tratamiento de hipertensión con VIP. Fournier *et al.* Peptides, Elsevier, Amsterdam, vol. 5, N.º 2, 1 de marzo de 1984 páginas 169-177 describe el efecto de VIP en la reducción de la tensión arterial. El documento WO2005/120545 describe el efecto de VIP 6-28 en la reducción de fibrosis miocárdica. Bodansky *et al.* Journal of Medicinal Chemistry, vol. 20, N.º 11, páginas 1461-1464 describe la síntesis y las propiedades farmacéuticas de VIP 1-10.

35

Es un objeto de la presente invención identificar fragmentos adicionales de VIP que están activos en el tratamiento de fibrosis miocárdica, que superarían ciertas desventajas asociadas con el uso de la molécula de VIP completa o grandes partes de la misma, o al menos proporcionarían una alternativa útil.

40

Sumario de la invención

A pesar de la visión prevalente en la actualidad, se ha descubierto sorprendentemente que la actividad de VIP y sus fragmentos en el tratamiento y/o prevención de fibrosis miocárdica no está restringida por la supresión de los restos N terminales de VIP o la mayoría de restos de aminoácidos responsables de la unión al receptor.

45

En un aspecto amplio, la invención se refiere a composiciones para tratamiento profiláctico o terapéutico de fibrosis miocárdica o una afección asociada, tal como hipertensión, que comprenden una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptidos intestinales vasoactivos (VIP) funcionales.

50

En consecuencia, un primer aspecto de la invención proporciona una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptidos intestinales vasoactivos (VIP) funcionales seleccionados del grupo que consiste en: VIP(6-16), VIP(6-20), VIP(6-24), y sustituciones conservativas de los mismos que no alteran la actividad biológica del péptido.

55

La invención proporciona además una composición del primer aspecto de la invención para uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de fibrosis miocárdica.

60

La invención proporciona además una composición para uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de hipertensión, comprendiendo la composición uno o más fragmentos de VIP seleccionados del grupo que consiste en VIP(6-20), VIP(6-24), y sustituciones conservativas de los mismos que no alteran la actividad biológica del péptido.

65

La invención proporciona además una composición para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de hipertensión en un paciente con fibrosis miocárdica, comprendiendo la composición uno o más fragmentos de VIP seleccionados del grupo que consiste en VIP(6-20), VIP(6-24), y sustituciones conservativas de los mismos que no

alteran la actividad biológica del péptido.

5 La invención también proporciona una composición para uso en reducción de la tensión arterial, comprendiendo la composición uno o más fragmentos de VIP seleccionados del grupo que consiste en VIP(6-20), VIP(6-24), y sustituciones conservativas de los mismos que no alteran la actividad biológica del péptido.

10 La divulgación proporciona una composición para tratamiento profiláctico o terapéutico de fibrosis miocárdica o una afección asociada, comprendiendo la composición una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptidos intestinales vasoactivos (VIP) funcionales que tienen como una secuencia central los restos de aminoácidos 6 a 10 de VIP nativo, o sustituciones conservativas de los mismos.

15 Los fragmentos activos preferidos del VIP son VIP(4-16), VIP(6-16), VIP(6-10), VIP(6-12), VIP(6-20) y VIP(6-24), a condición de que los fragmentos VIP(1-12) y VIP(6-28) no se incluyan. Sin embargo, el uso de fragmentos de VIP, incluyendo VIP(1-12) y VIP(6-28) para el tratamiento de fibrosis miocárdica y otras afecciones asociadas tales como hipertensión está abarcado por la presente divulgación.

20 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 pueden determinarse por un experto en la materia por experimentación rutinaria. Un intervalo de dosificación apropiado, como un punto de partida, puede derivar de dosificaciones administradas en los modelos animales descritos en el presente documento, o con referencia al documento PCT/AU2005/000835.

25 La divulgación proporciona una composición para tratamiento profiláctico o terapéutico de fibrosis miocárdica o una afección asociada, comprendiendo la composición una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptidos intestinales vasoactivos (VIP) funcionales que tienen como una secuencia central los restos de aminoácidos 16 a 25 de VIP nativo, o sustituciones conservativas de los mismos.

30 La divulgación proporciona una composición para tratamiento profiláctico o terapéutico de fibrosis miocárdica o una afección asociada, comprendiendo la composición una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptidos intestinales vasoactivos (VIP) funcionales 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 conservativas de los mismos.

35 La divulgación proporciona una composición para tratamiento profiláctico o terapéutico de fibrosis miocárdica o una afección asociada, comprendiendo la composición una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptidos intestinales vasoactivos (VIP) funcionales seleccionados del grupo enumerado en la Tabla 1, o sustituciones conservativas de los mismos.

40 Las composiciones de la invención pueden administrarse junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede ser cualquiera de los conocidos en la técnica o ideado en lo sucesivo y adecuado para el uso pretendido. Además de los vehículos, la composición farmacéutica de la invención puede incluir otros ingredientes, incluyendo colorantes, conservantes, tampones y antioxidantes, por ejemplo. Las composiciones de la presente invención también pueden incluir otros agentes activos útiles en el tratamiento de afecciones cardiovasculares.

45 La composición farmacéutica de la invención puede tomar cualquier forma adecuada, pero es preferentemente adecuada para administración por vías oral, intravenosa, intramuscular o subcuticular. Otros métodos de administración tales como parches, polvos para inhalación, pulverizaciones nasales y similares resultarán evidentes para los expertos en la materia.

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

55 Las composiciones de la invención pueden usarse para prevenir o ralentizar la progresión de fibrosis miocárdica establecida, así como para reducir el grado de fibrosis establecida.

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

60 Como respecto al tratamiento profiláctico se entenderá que dicho tratamiento beneficiaría particularmente a sujetos que estén 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, enfermedad cardíaca isquémica, fármacos tales como daunorrubicina y otros que se usan en la quimioterapia de cáncer, predisposición genética, otras afecciones tales como síndrome de Conn y Feocromocitoma, dieta alta en sal y similares. El tratamiento profiláctico puede usarse para prevenir o ralentizar el desarrollo de fibrosis en el grupo de riesgo. Una alta proporción de sujetos ya pueden tener signos de insuficiencia cardíaca temprana en una ecocardiografía. Por

ejemplo dichos signos están presentes en casi el 80 % de los pacientes con hipertensión. La incidencia en diabéticos es aún mayor.

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

10 La divulgación proporciona un método para reducir los niveles, inhibir o reducir la producción, de mediadores profibróticos en un sujeto, incluyendo el método administrar al sujeto una composición de acuerdo con la invención.

15 La divulgación proporciona un método para reducir la formación de colágeno o potenciar la degradación de colágeno en el músculo cardiaco de un sujeto, incluyendo el método administrar al sujeto una composición de acuerdo con la invención.

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

25 La divulgación proporciona un método para reducir la tensión arterial en un sujeto, incluyendo el método administrar a un sujeto una composición de acuerdo con la invención.

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

35 Las afecciones asociadas, que pueden ser objeto de prevención o tratamiento por las composiciones de la invención, pueden incluir hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica, miocarditis, cardiomiopatía, disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca congestiva (para la que la fibrosis miocárdica puede ser una patología subyacente). La afección asociada también puede incluir afecciones que dan lugar a generación de mediadores profibróticos o afecciones que predisponen a un sujeto a fibrosis miocárdica, tal como por ejemplo hipertensión y/o alto consumo de sal, enfermedades tales como diabetes y similares.

Un aspecto adicional 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.

35 Otro aspecto más 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 cardiaca congestiva.

40 La divulgación se refiere a una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptidos intestinales vasoactivos (VIP) funcionales a condición de que no se incluyan los fragmentos VIP (1-12) y VIP (6-28).

45 La divulgación se refiere a una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptidos intestinales vasoactivos (VIP) funcionales que tienen como una secuencia central los restos de aminoácidos 6-10 o 16-25 de VIP nativo, o sustituciones conservativas de los mismos. Preferentemente, no se incluyen los fragmentos VIP (1-12) y VIP (6-28).

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(6-28) VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28) o sustituciones conservativas de los mismos.

55 La divulgación se refiere a una composición para tratamiento profiláctico o terapéutico de fibrosis miocárdica o una afección asociada, comprendiendo la composición una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptidos intestinales vasoactivos (VIP) funcionales 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), 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 conservativas de los mismos.

La divulgación se refiere a una composición para tratamiento profiláctico o terapéutico de hipertensión, comprendiendo la composición una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptidos intestinales vasoactivos (VIP) funcionales 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) 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 conservativas de los mismos.

Preferentemente, se administran composiciones de acuerdo con la presente invención junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Pueden administrarse preferentemente junto con uno o más agentes activos adicionales útiles en el tratamiento de afecciones cardiovasculares. Pueden, por preferencia, formularse para administración mediante vías oral, intravenosa, intramuscular o subcuticular.

La divulgación se refiere a un método de tratamiento terapéutico o profiláctico de fibrosis miocárdica o una afección asociada en un sujeto, incluyendo el método administrar a un sujeto una composición que incluye una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptidos intestinales vasoactivos (VIP) funcionales que tienen como una secuencia central los restos de aminoácidos 6-10 o 16-25 de un VIP nativo, o sustituciones conservativas de los mismos.

La divulgación se refiere a un método de tratamiento terapéutico o profiláctico de la fibrosis miocárdica o una afección asociada en un sujeto, incluyendo el método administrar a un sujeto una composición de acuerdo con la presente invención.

La divulgación se refiere a un método de tratamiento terapéutico o profiláctico de la fibrosis miocárdica o una afección asociada en un sujeto, incluyendo el método 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(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28) o sustituciones conservativas de los mismos.

Preferentemente, el método se usa para prevenir o ralentizar la progresión de fibrosis miocárdica establecida, o como alternativa, reducir el grado de fibrosis establecida.

Preferentemente, la afección asociada es hipertensión, diabetes, miocarditis, enfermedad cardíaca isquémica, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica, miocarditis, cardiomiopatía, 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 la quimioterapia de cáncer, predisposición genética, otras afecciones tales como Síndrome de Conn y Feocromocitoma, dieta alta en sal y similares.

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 el tratamiento profiláctico se usa para prevenir o ralentizar el desarrollo de fibrosis en el grupo de riesgo.

Preferentemente la afección es hipertensión y/o alto consumo de sal, enfermedades tales como diabetes y similares. Más preferentemente, la afección es hipertensión.

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

La divulgación se refiere a un método de tratamiento terapéutico o profiláctico de fibrosis miocárdica reduciendo la hipertensión, incluyendo el método administrar 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 conservativas de los mismos.

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

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

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para reducir la tensión arterial que comprende administrar a un sujeto que lo necesite 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 método para reducir la tensión arterial que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una composición que incluye una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptidos intestinales vasoactivos (VIP) funcionales que tienen como una secuencia central los restos de aminoácidos 6-10 o 16-25 de VIP nativo, o sustituciones conservativas de los mismos.

La divulgación se refiere a un método para reducir la tensión arterial, incluyendo el método 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 conservativas de los mismos.

La divulgación se refiere a un método para tratar hipertensión que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una composición que incluye una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptidos intestinales vasoactivos (VIP) funcionales que tienen como una secuencia central los restos de aminoácidos 6-10 o 16-25 de VIP nativo, o sustituciones conservativas de los mismos.

La divulgación se refiere a un método para tratar hipertensión que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una composición que incluye una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos de péptidos intestinales vasoactivos (VIP) funcionales que tienen como una secuencia central los restos de aminoácidos 6-10 o 16-25 de VIP nativo, o sustituciones conservativas de los mismos.

La divulgación se refiere a un método de tratamiento terapéutico o profiláctico de hipertensión, incluyendo el método 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 conservativas de los mismos.

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

La divulgación se refiere a un método para reducir los niveles, inhibir o reducir la producción de mediadores pro-fibróticos en un sujeto, incluyendo el método administrar al sujeto una composición de acuerdo con la presente invención.

La divulgación se refiere a un método para reducir la formación de colágeno o potenciar la degradación de colágeno en el músculo cardíaco de un sujeto, incluyendo el método administrar al sujeto una composición de acuerdo con la invención.

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. Como 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.

Preferentemente, la afección asociada es hipertensión, diabetes, miocarditis, enfermedad cardíaca isquémica, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica, miocarditis, cardiomiopatía, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva (para la que la fibrosis miocárdica puede ser una patología subyacente),

tratamiento con fármacos tales como daunorrubicina y otros que se usan en quimioterapia de cáncer, predisposición genética, otras afecciones tales como Síndrome de Conn y Feocromocitoma, dieta alta en sal y similares.

5 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 alto consumo de sal, enfermedades tales como diabetes y similares.

10 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), 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 conservativas de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico o profiláctico de fibrosis miocárdica o una afección asociada.

20 La divulgación se refiere al uso de una composición que incluye uno o más tratamientos 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 conservativas de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico o profiláctico de fibrosis miocárdica reduciendo la hipertensión.

30 La divulgación se refiere al uso de VIP o un fragmento del mismo en la fabricación de un medicamento para reducir la tensión arterial en un sujeto. 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), 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).

40 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), 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

50 **Figura 1:** Comparación del grado de fibrosis miocárdica en ratas WKY con una dieta alta en sal después de 4 semanas de infusión de vehículo VIP(6-16) o VIP(4-16).

55 **Figura 2:** Comparación de fibrosis miocárdica en ratas de 14 semanas de edad (tiempo cero) después con una dieta alta en sal durante 4 semanas y que reciben infusión de vehículo o infusión de VIP(6-16) (5 pmol/kg/min) durante 4 semanas.

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

65 **Figura 4:** Fibrosis miocárdica en ratas WKY de 18 semanas de edad después de 4 semanas con una dieta alta en sal y tratadas con VIP nativo VIP(6-28), VIP(6-16), o control de vehículo. Todos los péptidos se infundieron a una dosis de 5 pmol/kg/min durante 4 semanas.

65 **Figura 5:** Fibrosis miocárdica en ratas WKY de 18 semanas de edad después de 4 semanas con una dieta alta en sal y tratadas con VIP nativo VIP(6-28), VIP(10-28), VIP(16-28), VIP(4-16) y VIP(1-12) o control de vehículo.

Todos los péptidos se infundieron a una dosis de 5 pmol/kg/min durante 4 semanas.

Figura 6: Tensión arterial sistólica (TAS) en SHR después de 4 semanas con una dieta alta en sal 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. Todos los péptidos se infundieron a una dosis de 5 pmol/kg/min durante 4 semanas.

Figura 7: Tensión arterial sistólica (TAS) en SHR después de 4 semanas con una dieta alta en sal 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. Todos los péptidos se infundieron a una dosis de 5 pmol/kg/min durante 4 semanas.

Figura 8: Tensión arterial sistólica (TAS) en SHR después de 4 semanas con una dieta alta en sal y tratadas con VIP(1-28), VIP(16-20), VIP(16-24) y VIP(16-28) o control. Todos los péptidos se infundieron a una dosis de 5 pmol/kg/min durante 4 semanas.

Figura 9: Tensión arterial sistólica (TAS) en SHR después de 4 semanas con una dieta alta en sal y tratadas con VIP(1-28), VIP(1-12) y VIP(10-28) o control. Todos los péptidos se infundieron a una dosis de 5 pmol/kg/min durante 4 semanas.

Descripción de la realización preferida

Se ha descubierto ahora, bastante sorprendentemente a la vista de la visión bien aceptada mantenida en este campo, que los fragmentos de VIP que carecen de aminoácidos y motivos que se creía que eran importantes para su función son no obstante agentes terapéuticos útiles para invertir o retardar la aparición de fibrosis miocárdica o prevenir la aparición de fibrosis en sujetos en riesgo de desarrollar fibrosis miocárdica. Por lo tanto, los fragmentos de VIP también son útiles en el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva.

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. Los tratamientos existentes para fibrosis miocárdica o afecciones asociadas habitualmente se dirigen a uno, o como máximo dos, de los mecanismos causantes conocidos en fibrosis miocárdica. Sin desear quedar ligado a ningún mecanismo particular de acción, se cree que las preparaciones farmacéuticas de la invención pueden dirigirse prácticamente a todos los promotores actualmente conocidos de la fibrosis miocárdica.

Basándose en los presentes estudios, y sin desear quedar ligado a la teoría, se postula que los fragmentos de VIP actúan como un regulador importante para prevenir el desarrollo de fibrosis y que el agotamiento de VIP puede desencadenar la síntesis de varios mediadores profibróticos, provocando de este modo lesión miocárdica. Los fragmentos de VIP de la presente invención parecen ser capaces de actuar de una manera muy similar al VIP nativo pero están mejor adaptados para aplicaciones terapéuticas debido a su menor tamaño y por lo tanto mayor estabilidad y facilidad de fabricación.

Además, e inesperadamente, se ha mostrado que varios fragmentos que carecen de ciertos restos de aminoácidos y dominios que se cree habitualmente que son importantes para su función están activos en los presentes estudios. Son fragmentos particularmente útiles 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 los fragmentos enumerados en la Tabla 1 sean útiles. Se han descrito anteriormente los fragmentos VIP(1-12) y VIP(6-28).

Se entenderá que la presente invención también abarca dentro de su alcance ciertos análogos de los fragmentos de VIP que se basan en sustitución conservativa 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 se conocerían bien por los expertos en la materia y no requerirían más que un sencillo ensayo y error usando técnicas bien establecidas. Por lo tanto, se pretende que la expresión "fragmento de VIP" como se usa en el contexto de la presente invención abarque dichos análogos.

Se enumeran en la Tabla 1 fragmentos de VIP útiles. Todas las secuencias se refieren a VIP y fragmentos de origen humano pero debido al nivel de conservación de aminoácidos muy alto, también se contemplan y abarcan en la presente invención VIP y fragmentos de los mismos derivados de otras especies de mamífero.

La presente divulgación también contempla composiciones farmacéuticas que incluyen fragmentos de VIP activos. Dichas composiciones pueden incluir cualquier tipo de forma de dosificación tales como comprimidos, cápsulas, polvos, formulaciones líquidas, liberación retardada o sostenida, parches, polvos para inhalación, pulverizaciones nasales y similares. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente otros ingredientes tales como colorantes, conservantes, tampones y antioxidantes, por ejemplo. La forma física y el contenido de las formulaciones farmacéuticas contempladas son preparaciones convencionales que pueden formularse 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

otros agentes activos útiles en el tratamiento de afecciones cardiovasculares.

La vía y frecuencia de administración de las composiciones dependerán de los requisitos de tratamiento y la naturaleza de la molécula para administrar. Por lo tanto, las formulaciones pueden prepararse convenientemente para 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. Los expertos en la materia establecen fácilmente estos parámetros.

Se ha mostrado que las composiciones farmacéuticas de la divulgación son eficaces en la prevención o ralentización de la progresión de fibrosis miocárdica establecida, así como en la reducción del grado (inversión) de fibrosis establecida y por lo tanto son importantes en aplicaciones terapéuticas. Las composiciones son también útiles para tratamiento profiláctico o terapéutico de insuficiencia cardiaca congestiva. Estos son hallazgos importantes con respecto al rango y gravedad de afecciones que pueden tratarse con las composiciones de la presente invención.

Además, pueden usarse composiciones profilácticamente en sujetos en riesgo de desarrollar fibrosis miocárdica o una afección asociada. Como un ejemplo de sujetos en la categoría de riesgo están los que tienen hipertensión, diabetes, miocarditis, enfermedad cardiaca isquémica, fármacos tales como daunorrubicina y otros que se usan en quimioterapia de cáncer, predisposición genética, otras afecciones tales como Síndrome de Conn y Feocromocitoma, dieta alta en sal y similares. Se pretende que el término "profiláctico" como se usa en el contexto de la presente invención abarque 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 proporcionar tratamiento profiláctico pueden tener ya signos de insuficiencia cardiaca temprana en ecocardiografía.

Se pretende que la expresión "afección asociada" como se usa en el contexto de la presente invención y en referencia a fibrosis miocárdica abarque, sin limitación, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica, miocarditis, cardiomiopatía, disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca 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 a un sujeto a fibrosis miocárdica, tales como por ejemplo hipertensión y/o alto consumo de sal, enfermedades tales como diabetes y similares.

Conservando el contenido de VIP del músculo cardiaco en un sujeto con, o en riesgo de desarrollar, fibrosis miocárdica o afección asociada, mediante el uso de las composiciones de la presente invención, se pueden conseguir beneficios terapéuticos significativos incluyendo reducción de la fibrosis, reducción del nivel, la producción o la actividad de mediadores profibróticos, reducción de la progresión de fibrosis, reducción de la formación de colágeno o potenciación de la degradación de colágeno en el músculo cardiaco.

La invención se describirá ahora más particularmente con referencia a ejemplos no limitantes. En la medida en que los ejemplos se refieren a la materia objeto de las reivindicaciones, estos son ilustrativos de la invención. En todos los otros casos, los ejemplos se proporcionan solamente para fines de información.

Experimental

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

Ejemplo 1 – Efecto de la infusión de fragmentos de VIP en la fibrosis en modelos animales de fibrosis

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

- i) Rata WKY alimentada con una dieta alta en sal
- ii) Rata WKY alimentada con una dieta alta en sal y a la que se ha proporcionado L-NAME (ω -monometil-nitro-L-arginina, Sigma Chemical Co.) 10 mg/kg/día en el agua para beber
- iii) Ratas WKY con diabetes inducida por inyección de estreptozotocina 60 mg/kg
- iv) Rata SHR alimentada con una dieta de 2,2 % de sal durante 4 semanas.

En cada modelo las ratas se asignaron aleatoriamente a 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-Thr-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 una infusión de control de vehículo (Hartman's Solution, Baxter) durante 4 semanas mediante minibomba Alzet (n=6-8 para cada grupo experimental). La dosis de cada péptido fue de 5 pmol/kg/min.

En los modelos i) y ii) las ratas WKY de 14 semanas de edad comenzaron con una dieta alta en sal o dieta alta en sal más L-NAME. Se sometieron a inserción operativa de una minibomba Alzet para infusión de VIP o vehículo. Después de 4 semanas las ratas se anestesiaron y se recogieron los corazones. Se cuantificaron los niveles de fibrosis miocárdica.

En el modelo iii) se inyectó a las ratas estreptozotocina 60 mg/kg a las 14 semanas de edad. Después de 8 semanas las ratas diabéticas se asignaron aleatoriamente a infusión de péptido (5 pmol/kg/min) o sin tratamiento. Los péptidos se administraron como anteriormente. Después de 4 semanas adicionales las ratas se anestesiaron y se recogieron los corazones como anteriormente.

En el modelo iv) las ratas SHR de 14 semanas de edad comenzaron con una dieta de 2,2 % de sal. Experimentaron inserción operativa de una minibomba Alzet para infusión de péptido o vehículo. Después de 4 semanas las ratas se anestesiaron y se recogieron los corazones. Los niveles de fibrosis miocárdica se cuantificaron como anteriormente.

El grado de fibrosis miocárdica se cuantifica por dos métodos de manera conocida (consúltese Ye VZC, Hodge G, Yong JLC y Duggan KA (2002) Early myocardial fibrosis is associated with depletion of vaso active 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. 10 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 en que el índice de fibrosis miocárdica fue significativamente menor en las ratas tratadas en comparación con los grupos de control (Figura 1).

Ejemplo 2 – Efecto de tratamiento con fragmento de VIP en la regresión de fibrosis en modelos animales de fibrosis.

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

Se muestran resultados preliminares en la Figura 2. Los datos claramente muestran regresión de fibrosis miocárdica después de infusión de VIP(6-16). La regresión de fibrosis puede deberse a reducción en la formación de colágeno o potenciación de su degradación. Aunque sin desear quedar ligado a ningún mecanismo particular de acción, la regresión de la fibrosis miocárdica probablemente se deba a la acción de colágenos, que desempeñan un papel en la resorción de colágeno.

La importancia de la presente divulgación para los cuidados sanitarios resultará inmediatamente evidente para los expertos en la materia tras leer la presente divulgación. Aunque la capacidad para tratar la insuficiencia cardíaca ha mejorado significativamente con la aparición de inhibidores de enzimas convertoras de angiotensina (ACE) y bloqueadores de receptores de angiotensina, así como la comprensión de que los antagonistas de aldosterona y bloqueadores beta mejoran el resultado en enfermedad de estadio posterior, la adición de las preparaciones farmacéuticas de la invención, que actúan para prevenir la progresión de la lesión subyacente (fibrosis), o incluso fibrosis inversa, tiene la capacidad de prevenir el aumento de enfermedad leve a grave y por lo tanto de reducir sustancialmente la carga de cuidados sanitarios. El tamaño general de ciertos fragmentos de VIP y su actividad los hacen idealmente adecuados como dianas para desarrollo farmacológico.

Ejemplo 3 – Efecto de tratamiento con fragmentos de VIP en la tensión arterial en modelos animales de hipertensión.

Para determinar si VIP y fragmentos eran eficaces en el control de la tensión arterial, se aclimataron Ratitas Hipertensivas Espontáneas (SHR) a medición de la tensión arterial por pletismografía de manguito de la cola y después iniciaron una dieta de 2,2 % de sal durante 4 semanas.

Las ratas se asignaron aleatoriamente a infusión de vehículo de control (Solución de Hartman) 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).

Cada péptido se infundió a 5 pmol/kg/min.

- 5 La tensión arterial se midió por pletismografía de manguito de la cola dos veces por semana durante 4 semanas.

10 Las mediciones de tensión arterial sistólica (TAS) resultantes se muestran en las Figuras 6-9. Varios de los fragmentos mostraron una reducción de SPB en relación con la solución de control. No se vio que VIP en sí mismo tuviera ningún efecto significativo en la reducción de SPB, pero varios fragmentos, notablemente VIP(6-28), VIP(4-24), VIP(4-28), y más particularmente VIP(4-16), VIP(4-12), VIP(4-20), VIP(6-20) y VIP(6-24) consiguieron reducciones significativas de TAS. La Figura 6 ilustra en algún grado la dificultad en la predicción de la actividad de fragmento de VIP a partir de la estructura. VIP(4-16) es menos eficaz que VIP(4-12), que tiene 4AA menos, o VIP(4-20), que tiene 4AA más.

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

Debe apreciarse que se contemplan otras realizaciones y variantes de las composiciones, de la invención, de conformidad con la enseñanza de la invención descrita, y que estas están dentro del alcance de la invención.

N.º de posición de aminoácido	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 6-13						P	T	A	A	T	T	A	L																									
VIP 6-14						P	T	A	A	T	T	A	L	A																								
VIP 6-15						P	T	A	A	T	T	A	L	A	L																							
VIP 6-16						P	T	A	A	T	T	A	L	A	L	G																						
VIP 6-17						P	T	A	A	T	T	A	L	A	L	G	M																					
VIP 6-18						P	T	A	A	T	T	A	L	A	L	G	M	A																				
VIP 6-19						P	T	A	A	T	T	A	L	A	L	G	M	A	V																			
VIP 6-20						P	T	A	A	T	T	A	L	A	L	G	M	A	V	L																		
VIP 6-21						P	T	A	A	T	T	A	L	A	L	G	M	A	V	L	L																	
VIP 6-22						P	T	A	A	T	T	A	L	A	L	G	M	A	V	L	L	L																
VIP 6-23						P	T	A	A	T	T	A	L	A	L	G	M	A	V	L	L	L	T															
VIP 6-24						P	T	A	A	T	T	A	L	A	L	G	M	A	V	L	L	L	T	L														
VIP 6-25						P	T	A	A	T	T	A	L	A	L	G	M	A	V	L	L	L	T	L	A													
VIP 6-26						P	T	A	A	T	T	A	L	A	L	G	M	A	V	L	L	L	T	L	A	S												

N.º de posición de aminoácido	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 6-27						P	T	A	A	T	T	A	L	G	M	V	L	L	L	L	L	T	L	L	L	S	S	L										
VIP 6-28						P	T	A	A	T	T	A	L	G	M	V	L	L	L	L	L	T	L	L	L	S	S	L										
VIP 16-25														G	M	V	L	L	L	L	T	L	L	L	S	S	S											
VIP 16-26														G	M	V	L	L	L	L	T	L	L	L	S	S	S											
VIP 16-27														G	M	V	L	L	L	L	T	L	L	L	S	S	S											
VIP 16-28														G	M	V	L	L	L	L	T	L	L	L	S	S	S											

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Vectus Biosystems Limited

5 <120> FRAGMENTOS DE VIP Y MÉTODOS DE USO

<130> 48325WOP00

10 <140> PCT/AU2006/001869
<141> 08-12-2006

<160> 88

15 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 28
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20 <400> 1

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

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

25 <210> 2
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

30 <400> 2

Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met
1 5

35 <210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

40 <400> 3

Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys
1 5

45 <210> 4
<211> 22
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 4

Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr
1 5 10 15

Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20

50

ES 2 621 864 T3

<210> 5
<211> 27
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 5

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
 20 25

10

<210> 6
<211> 26
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 6

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
 20 25

20

<210> 7
<211> 23
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25

<400> 7

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
 20

30

<210> 8
<211> 22
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 8

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
 20

35

<210> 9
<211> 21
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

40

<400> 9

ES 2 621 864 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
20

5
<210> 10
<211> 18
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 10

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

10
Met Ala

15
<210> 11
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 11

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

20
<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25
<400> 12

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr
1 5 10

30
<210> 13
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35
<400> 13

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr
1 5 10

40
<210> 14
<211> 6
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

45
<400> 14

His Ser Asp Ala Val Phe
1 5

<210> 15

ES 2 621 864 T3

<211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5 <400> 15
 Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala
 1 5 10
 <210> 16
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 10 <400> 16
 15 Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 1 5 10
 <210> 17
 <211> 18
 <212> PRT
 20 <213> *Homo sapiens*
 <400> 17
 Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
 1 5 10 15
 Leu Asn
 25 <210> 18
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 30 <400> 18
 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 Ser Ile Leu Asn
 20 25
 35 <210> 19
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 40 <400> 19
 Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met
 1 5 10 15
 Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25
 45 <210> 20
 <211> 5
 <212> PRT

ES 2 621 864 T3

<213> *Homo sapiens*
<400> 20
Gln Met Ala Val Lys
1 5
5
<210> 21
<211> 4
<212> PRT
10 <213> *Homo sapiens*
<400> 21
Gln Met Ala Val
1
15
<210> 22
<211> 9
<212> PRT
20 <213> *Homo sapiens*
<400> 22
Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser
1 5
25
<210> 23
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
30 <400> 23
Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr
1 5
35
<210> 24
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 24
40
Lys Gln Met Ala Val Lys Lys
1 5
45
<210> 25
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 25
Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
1 5 10
50
<210> 26
<211> 10
<212> PRT

ES 2 621 864 T3

<213> *Homo sapiens*
<400> 26
Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
1 5 10
5
<210> 27
<211> 8
<212> PRT
10 <213> *Homo sapiens*
<400> 27
Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
1 5
15
<210> 28
<211> 7
<212> PRT
20 <213> *Homo sapiens*
<400> 28
Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
1 5
25
<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
30 <400> 29
Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr
1 5
35
<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 30
40 Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr
1 5
<210> 31
<211> 9
45 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 31
Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg
1 5
50
<210> 32
<211> 10
<212> PRT
55 <213> *Homo sapiens*

ES 2 621 864 T3

<400> 32

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

5 <210> 33
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 33

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

15 <210> 34
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20 <400> 34

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

25 <210> 35
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 35

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

<210> 36
<211> 14
<212> PRT
35 <213> *Homo sapiens*

<400> 36

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

40 <210> 37
<211> 15
<212> PRT
45 <213> *Homo sapiens*

<400> 37

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

50 <210> 38
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

55 <400> 38

ES 2 621 864 T3

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

5 <210> 39
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 39

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

10 Lys

15 <210> 40
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 40

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

20 Lys Lys

<210> 41
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 41

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

Lys Lys Tyr

30 <210> 42
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 42

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

Lys Lys Tyr Leu
 20

40 <210> 43
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 621 864 T3

<400> 43

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

5 <210> 44
<211> 22
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 44

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 Ser
20

15 <210> 45
<211> 23
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20 <400> 45

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 Ser Ile
20

25 <210> 46
<211> 24
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

30 <400> 46

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 Ser Ile Leu
20

35 <210> 47
<211> 6
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 47

40 Val Phe Thr Asp Asn Tyr
1 5

ES 2 621 864 T3

<210> 48
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 48

Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr

1 5

10

<210> 49
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 49

Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg

1 5

20

<210> 50
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25

<400> 50

Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu

1 5

30

<210> 51
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35

<400> 51

Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg

1 5 10

40

<210> 52
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 52

Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys

1 5 10

45

<210> 53
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

50

<400> 53

Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln

1 5 10

55

ES 2 621 864 T3

<210> 54
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5
 <400> 54

 Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met
 1 5 10
 10
 <210> 55
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15
 <400> 55

 Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala
 1 5 10
 20
 <210> 56
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25
 <400> 56

 Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val
 1 5 10 15
 30
 <210> 57
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 57

 Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys
 1 5 10 15
 35
 <210> 58
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 40
 <400> 58

 Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys
 1 5 10 15
 45
 Lys

 <210> 59
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 50
 <400> 59

ES 2 621 864 T3

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

Lys Tyr

5
<210> 60
<211> 19
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 60

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

Lys Tyr Leu

10
<210> 61
<211> 20
<212> PRT
15 <213> *Homo sapiens*

<400> 61

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

Lys Tyr Leu Asn
20

20
<210> 62
<211> 21
<212> PRT
25 <213> *Homo sapiens*

<400> 62

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

Lys Tyr Leu Asn Ser
20

30
<210> 63
<211> 22
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35 <400> 63

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

Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
20

ES 2 621 864 T3

<210> 64
<211> 23
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 64

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

Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
20

10

<210> 65
<211> 24
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 65

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

Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20

20

<210> 66
<211> 5
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25

<400> 66

Phe Thr Asp Asn Tyr
1 5

30

<210> 67
<211> 6
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 67

Phe Thr Asp Asn Tyr Thr
1 5

35

40

<210> 68
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 68

Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg
1 5

45

<210> 69
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

ES 2 621 864 T3

<400> 69

Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu
1 5

5 <210> 70
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 70

Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg
1 5

15 <210> 71
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20 <400> 71

Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys
1 5 10

25 <210> 72
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 72

30 Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10

35 <210> 73
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 73

40 Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met
1 5 10

45 <210> 74
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 74

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

50 <210> 75
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

55 <400> 75

ES 2 621 864 T3

Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val
 1 5 10
 <210> 76
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 76
 Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys
 1 5 10 15
 <210> 77
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 77
 Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys
 1 5 10 15
 <210> 78
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 78
 Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys
 1 5 10 15
 Tyr
 <210> 79
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 79
 Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys
 1 5 10 15
 Tyr Leu
 <210> 80
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 80
 Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys

ES 2 621 864 T3

5 <210> 85
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 85

Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser
1 5 10

10 <210> 86
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 86

Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
1 5 10

20 <210> 87
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25 <400> 87

Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
1 5 10

30 <210> 88
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 88

Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
1 5 10

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más fragmentos funcionales del péptido intestinal vasoactivo (VIP), seleccionados del grupo que consiste en: VIP(6-16), VIP(6-20), VIP(6-24) y sustituciones conservativas de los mismos que no alteran la actividad biológica del péptido.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de fibrosis miocárdica.
- 10 3. Una composición para su uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de hipertensión, comprendiendo la composición uno o más fragmentos de VIP seleccionados del grupo que consiste en VIP(6-20), VIP(6-24), y sustituciones conservativas de los mismos que no alteran la actividad biológica del péptido.
- 15 4. Una composición para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de hipertensión en un paciente con fibrosis miocárdica, comprendiendo la composición uno o más fragmentos de VIP seleccionados del grupo que consiste en VIP(6-16), VIP(6-20), VIP(6-24) y sustituciones conservativas de los mismos que no alteran la actividad biológica del péptido.
- 20 5. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la hipertensión se asocia con fibrosis miocárdica.
6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-5, administrada junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-6, administrada junto con uno o más agentes activos adicionales útiles en el tratamiento de afecciones cardiovasculares.
- 30 8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-7, formulada para la administración por vía oral, intravenosa, intramuscular o subcuticular.
- 35 9. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la composición previene o ralentiza la progresión de fibrosis miocárdica establecida.
- 40 10. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que composición reduce el grado de fibrosis establecida.
- 45 11. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que composición es para su uso en el tratamiento de una o más afecciones asociadas con fibrosis miocárdica, seleccionadas de hipertensión, diabetes, miocarditis, enfermedad cardíaca isquémica, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica, cardiomiopatía, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva, tratamiento con fármacos usados en quimioterapia de cáncer, predisposición genética, Síndrome de Conn, Feocromocitoma y dieta alta en sal.
- 50 12. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que las afecciones asociadas con fibrosis miocárdica incluyen afecciones que dan lugar a la generación de mediadores profibróticos o afecciones que predisponen a un sujeto a fibrosis miocárdica.
13. Una composición para su uso en la reducción de la tensión arterial, comprendiendo la composición uno o más fragmentos de VIP seleccionados del grupo que consiste en VIP(6-20), VIP(6-24) y sustituciones conservativas de los mismos que no alteran la actividad biológica del péptido.

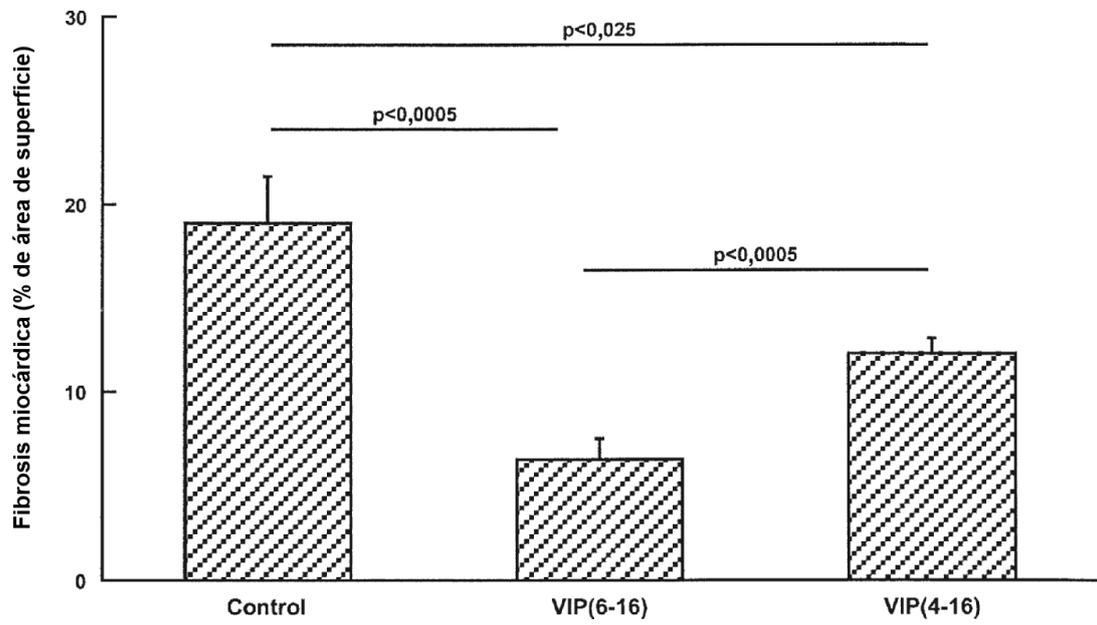


Figura 1

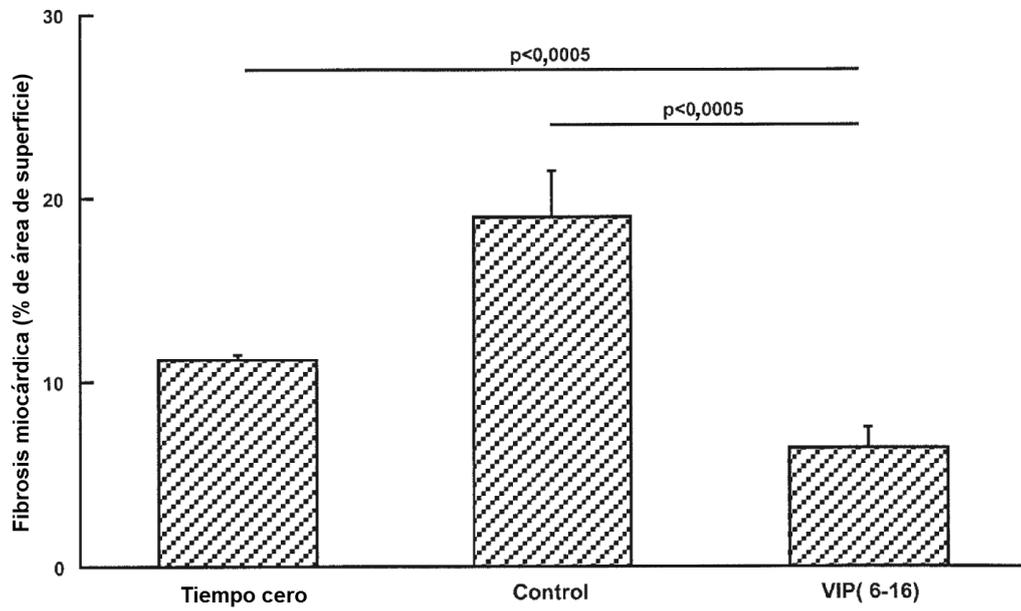


Figura 2

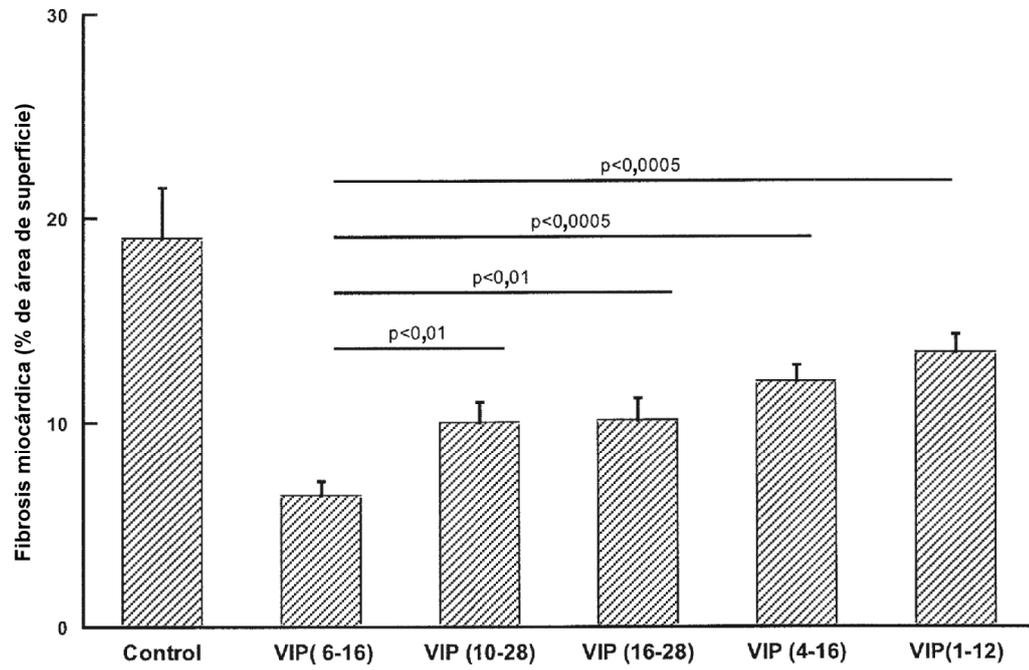


Figura 3

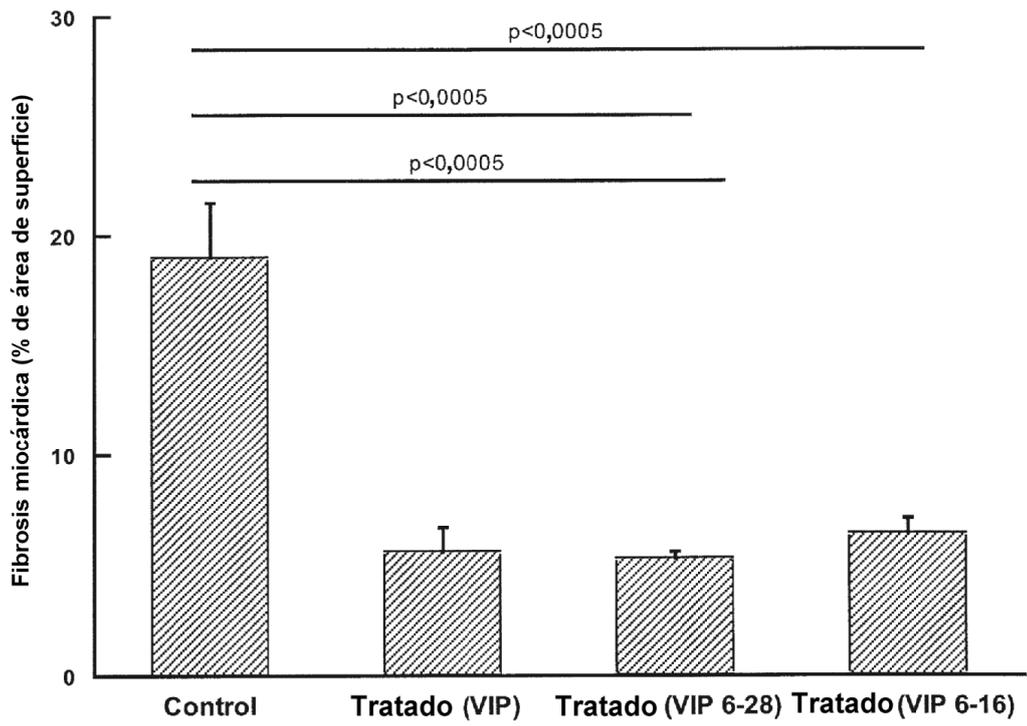


Figura 4

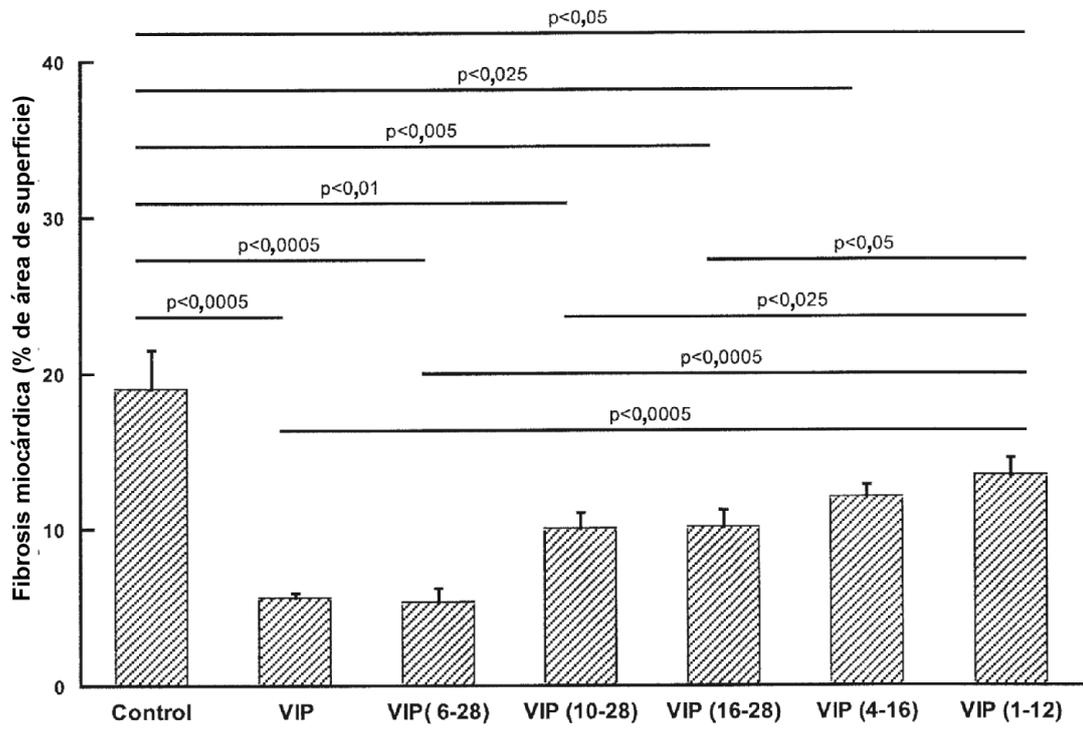
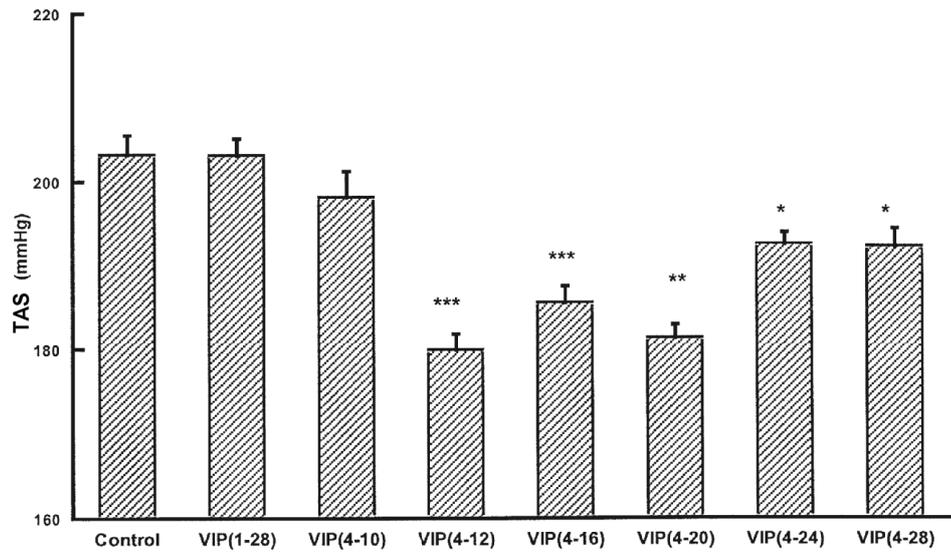
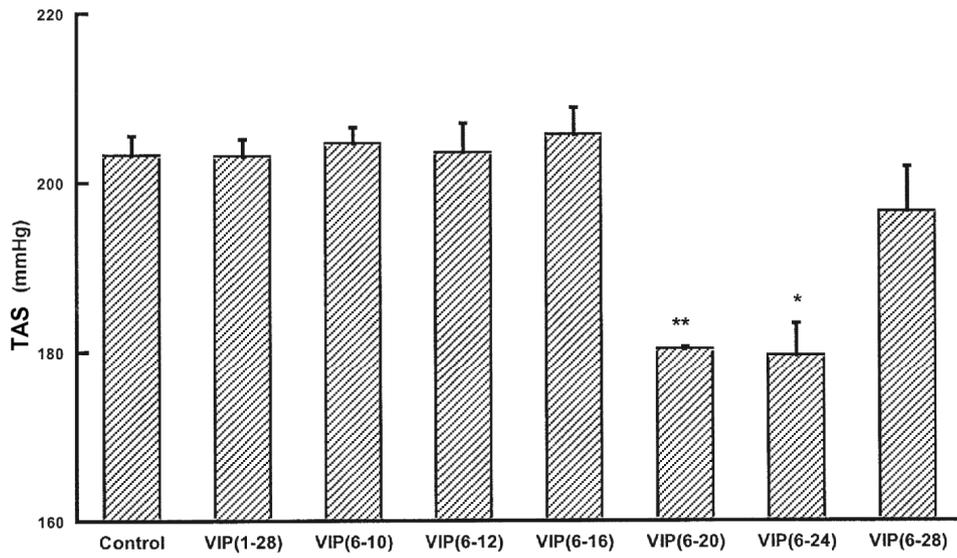


Figura 5



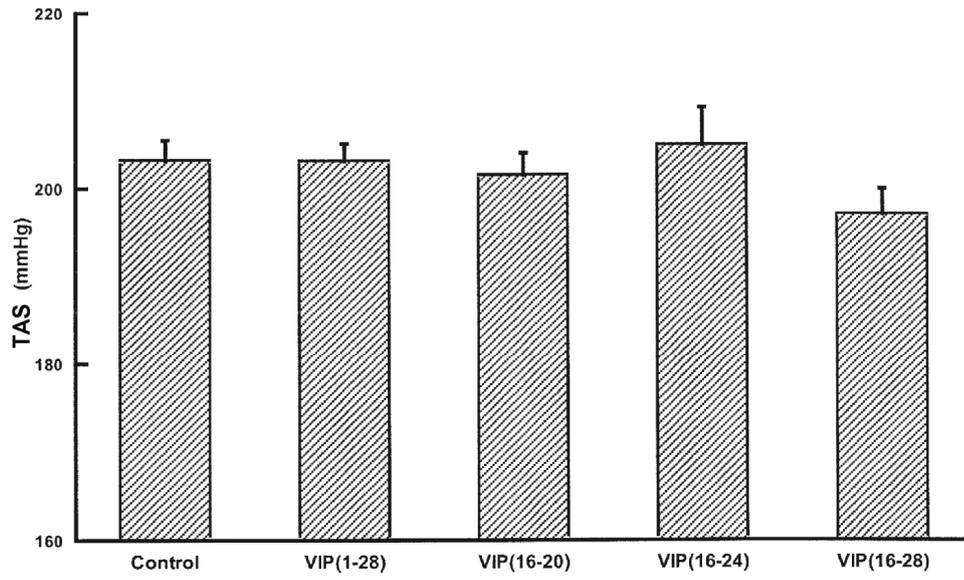
Tensión arterial sistólica (TAS) en SHR con dieta de 2,2 % de sal después de 4 semanas de tratamiento. Los péptidos se infundieron a 5 pmol/kg/min. *p<0,05, **p<0,01, *** p<0,001

Figura 6



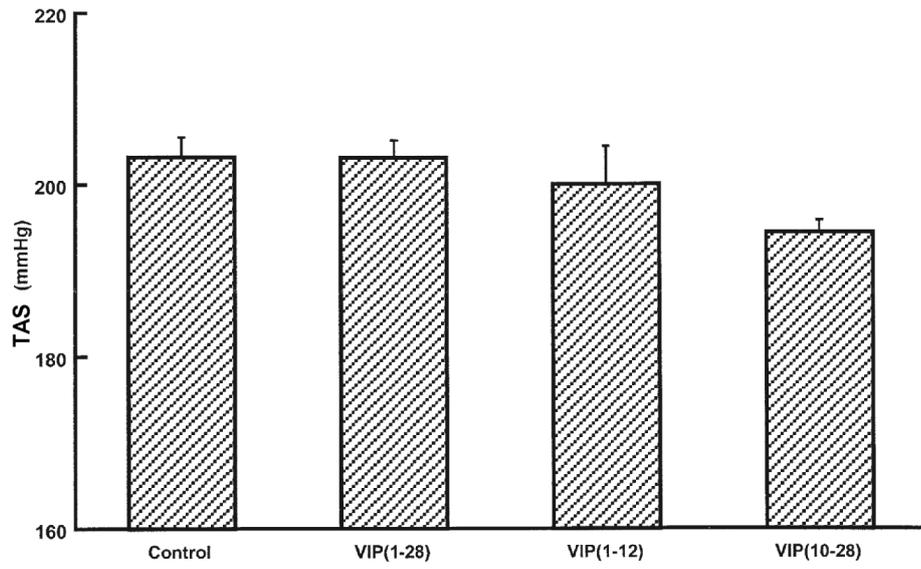
Tensión arterial sistólica (TAS) en SHR con dieta de 2,2 % de sal después de 4 semanas de tratamiento. Los péptidos se infundieron a 5 pmol/kg/min. *p<0,01, **p<0,0005

Figura 7



Tensión arterial sistólica después de 4 semanas de tratamiento en SHR con una dieta de 2,2 % de sal. Los péptidos se infundieron a 5 pmol/kg/min.

Figura 8



Tensión arterial sistólica (TAS) después de 4 semanas de tratamiento en SHR con una dieta de 2,2 % de sal. Los péptidos se infundieron a 5 pmol/kg/min

Figura 9