

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 877**

51 Int. Cl.:

**C07K 14/00** (2006.01)

**A61K 38/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.01.2010 PCT/US2010/021872**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.07.2010 WO10085700**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2010 E 10733943 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2389388**

54 Título: **Tratamiento para la obesidad**

30 Prioridad:

**22.01.2009 US 205750 P**

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

**07.07.2017**

73 Titular/es:

**KEYBIOSCIENCE AG (100.0%)**

**Spichermatt 30**

**6370 Stans, CH**

72 Inventor/es:

**MEHTA, NOZER M.;**

**STURMER, AMY;**

**STERN, WILLIAM y**

**GILLIGAN, JAMES P.**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 622 877 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**

Tratamiento para la obesidad

5 Referencia cruzada a aplicación (es) relacionada (s)

Esta solicitud reclama prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos núm. 1/205,750 presentada el 22 de enero de 2009 por Nozer M. Mehta y otros, titulada TRATAMIENTO PARA LA OBESIDAD, la descripción de la cual se incorpora como referencia.

10

Antecedentes de la invención

Campo de la Invención

15

La presente invención se refiere a péptidos (y composiciones farmacéuticas que los contienen) para la supresión del apetito, y a su uso para el tratamiento y/o prevención de trastornos de sobrepeso u obesidad en animales de sangre caliente susceptibles, incluyendo los seres humanos. Particularmente, la invención se refiere a ciertos análogos de calcitonina.

20

Antecedentes de la Técnica Relacionada

El trastorno de sobrepeso u obesidad es un factor de riesgo bien conocido para muchas enfermedades tales como las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión y la diabetes. Por otra parte, el aspecto personal juega un papel importante en el bienestar general de muchas personas. Un trastorno de sobrepeso también puede reducir o limitar la capacidad de un individuo de participar en actividades físicas deseadas.

25

El tratamiento y los programas de prevención comunes incluyen varias dietas (incluidas las dietas de restricción alimentaria), programas de pérdida de peso y ejercicio, lo cuales proporcionan diversos grados de éxito que no han resultado suficiente para muchas personas. Numerosas composiciones farmacéuticas se han intentado en la técnica anterior, a veces con efectos secundarios indeseables significativos.

30

La reducción deseable de la ingesta de alimentos se ve dificultada por el aumento natural del apetito que acompaña frecuentemente a la reducción de la ingesta. Esto resulta en el incumplimiento del paciente de los regímenes que implican reducción significativa de la ingesta de alimentos. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de supresores del apetito seguros y eficaces.

35

Las calcitoninas se conocen por suprimir el apetito, pero son potentes agentes antirresorción ósea. Su uso como supresores del apetito se limita debido a su efecto sobre los huesos, lo que no sería deseable para un uso más general en un régimen de control de peso.

40

Resumen de la invención

En consecuencia, es un objetivo de la presente invención proporcionar análogos de calcitonina que retengan una actividad significativa supresora del apetito, pero que sean agentes antirresortivos óseos menos potentes que la calcitonina.

45

Otro objetivo de la invención es proporcionar nuevos péptidos (y composiciones farmacéuticas que los contengan) para usar como supresores del apetito.

50

Otro objetivo de la invención es proporcionar métodos de supresión del apetito.

Otro objetivo de la invención es proporcionar métodos de tratamiento y/o prevención de un trastorno de sobrepeso y/o obesidad.

55

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID: 1, en donde

- (i) el residuo 26 es ácido aspártico,
- (ii) el residuo 27 es valina,
- (iii) el residuo 29 es o bien serina o alanina, y
- (iv) el residuo 30 no es glicina y/o el residuo 32 no es prolina.

60

En otra modalidad, la presente invención proporciona un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID: 13.

65

En otra modalidad, la presente invención proporciona un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID: 14.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los péptidos de la invención descrito en la presente invención junto con un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

5 Los péptidos de la invención descritos en la presente descripción (o una composición farmacéutica de estos) pueden usarse para tratar o prevenir un trastorno de sobrepeso u obesidad.

Los péptidos de la invención descritos en la presente descripción (o una composición farmacéutica de estos) pueden usarse para suprimir el apetito.

10

Los péptidos de la invención descritos en la presente descripción (o una composición farmacéutica de estos) pueden usarse para tratar la diabetes.

15

Existe un número de medidas de intervalo normal de peso corporal reconocidas en la técnica en vista de un número de factores tales como el género, la edad y la altura. Un paciente que necesita de los regímenes de tratamiento o de prevención expuestos en la presente descripción incluyen los pacientes cuyo peso corporal excede las normas reconocidas o que, debido a la herencia, factores ambientales u otro factor de riesgo reconocido, están en mayor riesgo que la población general de tener sobrepeso o ser obesos. De acuerdo con la presente descripción, se contempla que la invención puede usarse para tratar la diabetes, donde el control de peso es un aspecto del tratamiento.

20

Como se usa en la presente descripción, "porcentaje de identidad" se refiere a la secuencia de aminoácidos sin tener en cuenta si un aminoácido dado se modifica con un sustituyente adicional (distinto de un aminoácido adicional). Por ejemplo la cisteína se considera idéntica a la acetilcisteína para este propósito. Asimismo, para este fin, una cisteína que ha formado un puente disulfuro con otra cisteína sería considerada idéntica a una cisteína que no ha formado tal puente. "Porcentaje de identidad" también contempla diferencias en el tamaño del péptido. Por ejemplo, un péptido de 34 residuos que es de cualquier otra manera idéntico a un péptido de 33 residuos (excepto por su aminoácido adicional) se considera ser 97 por ciento idéntico al péptido de 33 residuos en la presente invención.

25

30

Como los expertos en la técnica apreciarán, los péptidos que tienen una pluralidad de residuos de cisteína frecuentemente forman un puente disulfuro entre dos tales residuos de cisteína. Todos estos péptidos expuestos en la presente invención se definen como que incluyen opcionalmente uno o más de dichos puentes disulfuro.

35

Excepto donde se indique lo contrario, la dosificación preferida de los compuestos activos de la presente invención es idéntica tanto para fines terapéuticos como profilácticos. Las dosificaciones deseadas se discuten en más detalle, abajo, y difieren en dependencia del modo de administración.

40

Excepto donde se indique lo contrario o donde sea evidente a partir del contexto, las dosificaciones en la presente invención se refieren al peso de los compuestos activos no afectados por excipientes farmacéuticos, diluyentes, portadores u otros ingredientes, aunque tales ingredientes adicionales se incluyen deseablemente, como se muestra en los ejemplos en la presente invención. Cualquier forma de dosificación (cápsula, comprimido, inyección o similar) comúnmente usada en la industria farmacéutica para la administración de agentes activos de péptidos es adecuada para usar en la presente descripción, y los términos "excipiente", "diluyente" o "portador" incluyen tales ingredientes no activos que típicamente se incluyen, junto con ingredientes activos en esas forma de dosificación en la industria. Una forma de dosificación oral preferida se discute en más detalle, abajo, pero no debe considerarse el modo exclusivo de administración de los agentes activos de la presente invención.

45

Otras características y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción no limitada de ciertas modalidades preferidas, que hace referencia a los dibujos adjuntos.

50

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un gráfico que ilustra los datos de un bioensayo que compara la respuesta de cAMP para un péptido, SEQ ID: 3, frente a calcitonina recombinante de salmón.

55

La Figura 2 es un gráfico que ilustra el efecto sobre el consumo de alimentos proporcionado por la SEQ ID: 3 frente a un placebo y dos supresores del apetito conocidos en un estudio en perros Beagle.

60

La Figura 3 es un gráfico que ilustra el efecto sobre el peso proporcionado por la SEQ ID: 3 frente a un placebo y dos supresores del apetito conocidos en un estudio en perros Beagle.

La Figura 4 es un gráfico que ilustra las propiedades similares a calcitonina de tres péptidos en comparación con calcitonina de salmón en un ensayo que mide la unión a receptores calcitonina en las células T47D. Los tres péptidos son UGP269 (SEQ ID: 12), UGP 271 (SEQ ID: 13) y UGP281 (SEQ ID: 14).

La Figura 5 es un gráfico que ilustra el cambio de peso relativo para ratas inyectadas diariamente con la misma dosis de un placebo, UGP269 (SEQ ID: 12) o UGP 271 (SEQ ID: 13), a los 7 y 14 días después del comienzo del régimen de inyección.

5 La Figura 6 es un gráfico que ilustra el cambio de peso relativo para ratas inyectadas diariamente con la misma dosis de un placebo, calcitonina de salmón, UGP 271 (SEQ ID: 13) o UGP 281 (SEQ ID: 14) a los 7 y 14 días después del comienzo del régimen de inyección.

10 Descripción detallada

10 Los péptidos descritos en la presente descripción tienen identidad de aminoácido significativa con cualquier calcitonina de salmón o de anguila. Preferentemente, existe al menos 84 % de identidad, y tanto como 87 %, 90 %, 93 % o 96 % de identidad con cualquier calcitonina de anguila o de salmón. Preferentemente, se modifica al menos un aminoácido, con relación a la calcitonina de salmón y de anguila, a efectos de disminuir el efecto sobre el hueso de un péptido descrito en la presente invención (con relación al efecto de la calcitonina de salmón o de anguila en el hueso).

15 En algunos péptidos, la leucina en la posición 16 de la calcitonina de salmón y de anguila se elimina de manera que resulte en un péptido de 31 aminoácidos. Se espera que esta delección pueda disminuir convenientemente la capacidad del péptido resultante para unirse al riñón, y los osteoclastos con relación a la calcitonina de salmón o de anguila natural.

20 Aunque los péptidos de la invención pueden existir en forma de ácido libre, se prefiere que el aminoácido C-terminal sea amidado. Los solicitantes esperan que tal amidación pueda contribuir a la eficacia y/o la biodisponibilidad del péptido.

25 Algunos péptidos descritos en la presente invención, si incluyen o no la leucina 16 de calcitonina de salmón o de anguila, pueden tener de 1 a 5 posiciones en las que su aminoácido difiere del aminoácido correspondiente de ambas calcitonina de salmón y de anguila. Como se usa en la presente descripción, la frase "aminoácido correspondiente de calcitonina de salmón o de anguila" significa el residuo de aminoácido de calcitonina de salmón o de anguila que tiene el mismo número de posición de aminoácido (con relación a su terminal amino) como se discute para los péptidos de la invención donde la frase se usa, EXCEPTO cuando la frase se usa en la modalidades donde la leucina 16 se suprime, en cuyo caso el número de aminoácido "correspondiente" de calcitonina de salmón o de anguila es una posición más alta que cualquier número de posición por encima de 15 en el péptido de la invención.

30 Las posiciones preferidas cuando el péptido difiere de la calcitonina de anguila y de salmón, por ejemplo, son las posiciones 8, 11, 27, 30 y 32. En un péptido en el que la leucina 16 se ha eliminado, con relación a la calcitonina de salmón o de anguila natural, las posiciones preferidas de cambio anteriores son las posiciones 8, 11, 26, 29 y/o 31 (correspondiente a las posiciones 8, 11, 27, 30 y/o 32 de calcitonina de salmón o de anguila natural). Se cree que los cambios en una o más de estas posiciones preferidas, o en otras posiciones, se cree que disminuyen el efecto que tendría el péptido de cualquier otra manera sobre el hueso, cuyo efecto no es conveniente en relación con la supresión del apetito y/o tratamiento de los trastornos de sobrepeso u obesidad.

35 Sin pretender estar limitado por la teoría, se cree que la supresión del apetito proporcionada por los péptidos de la invención es mediada por la unión de los péptidos descritos en la presente descripción al receptor de la amilina. Así, en modalidades preferidas, se desea que los péptidos de la invención sean superagonistas del receptor de la amilina mientras se disminuye la unión al receptor de calcitonina. En modalidades preferidas, las posiciones donde los péptidos difieren de las posiciones correspondientes de calcitonina de salmón y/o de anguila usan preferentemente el aminoácido correspondiente de amilina humana en la posición en cuestión. La frase "aminoácido de amilina humana correspondiente" como se usa en la presente descripción significa que el número de aminoácido de amilina humana es el mismo que el número de aminoácido del péptido que se discute, EXCEPTO cuando el número de residuo de aminoácido "correspondiente" de amilina humana es 5 mayor que el número de aminoácido del péptido que se discute. Por ejemplo, el aminoácido 24 del péptido corresponde al aminoácido número 24 de amilina humana, mientras que el aminoácido 25 del péptido corresponde al aminoácido número 30 de la amilina humana. En modalidades de la invención en donde se omite la leucina 16, los "números correspondientes entre el péptido y la amilina humana son idénticos a través de los primeros 15 residuos, se diferencian por uno con los residuos 16-23 (que corresponden a los residuos 17-24 de la amilina humana), y difieren por seis comenzando con el residuo número 24 del péptido que se discute (que "corresponde al residuo 30 de la amilina humana).

40 Un péptido descrito en la presente invención, el péptido de SEQ ID: 3, tiene asparagina en la posición 30 y tirosina en la posición 32 (correspondiente a la asparagina 35 y la tirosina 37 de la amilina) en lugar de los residuos de aminoácido que la calcitonina de anguila o de salmón tienen en las posiciones 30 y 32. La SEQ ID: 3 tiene, de cualquier otra manera, la misma secuencia de aminoácidos que la calcitonina de salmón en todas las posiciones distintas de las posiciones 30 y 32 donde el péptido se ha hecho el péptido más similar a la amilina. De acuerdo con otra preferencia, la SEQ ID: 3 se amida en la tirosina 32.

65

Otro péptido descrito en la presente descripción se expone en la SEQ ID: 4, que es similar a la SEQ ID: 3, excepto que contiene valina en la posición 27. La valina 27 hace que la SEQ ID: 4 sea más similar a la amilina (es decir, corresponde a la valina 32 en la amilina humana). La valina 27 también hace que la SEQ ID: 4 se asemeje más a la calcitonina de anguila (opuesto a la calcitonina de salmón) cuya calcitonina de anguila también tiene valina en la posición 27.

Otro péptido descrito en la presente invención puede tener la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID: 7 o la SEQ ID: 8.

Para facilitar la comparación, las secuencias de aminoácido de calcitocina de salmón y anguila natural se exponen como la SEQ ID: 9 o la SEQ ID: 10, respectivamente. La secuencia de aminoácidos para amilina humana se expone en la SEQ ID: 11.

En algunas modalidades, el lado N-terminal de los péptidos discutidos anteriormente se modifica para reducir la carga positiva del primer aminoácido. Por ejemplo, un grupo acetilo o propionilo puede estar sustituido en la cisteína 1. Como se ilustra en la Figura 6, la mejora de la eficacia se consigue mediante una sustitución acetilo. Formas alternativas para reducir la carga positiva incluyen, pero sin limitarse a, la PEGilación basada en polietilenglicol, o la adición de otro aminoácido, tal como ácido glutámico o ácido aspártico en el N-terminal. Alternativamente, la adición de otros aminoácidos al N-terminal de los péptidos discutidos anteriormente pueden reducir convenientemente la transducción de señales por el receptor de la calcitonina. Tales aminoácidos adicionales incluyen pero no se limitan a la lisina, glicina, formilglicina, leucina, alanina, acetil alanina, y dialanil.

En algunas modalidades, los péptidos discutidos anteriormente se pueden modificar adicionalmente mediante la sustitución, por un determinado residuo de aminoácido, el aminoácido correspondiente de amilina humana.

La producción recombinante de péptidos de la invención se cree que es más económica que otras técnicas conocidas en la técnica, aunque estas otras técnicas también pueden usarse. Preferentemente, los péptidos de la invención están amidados en su C-terminal, aunque las formas de ácidos libres también se contemplan. Una técnica preferida para la fabricación de versiones amidadas de los péptidos de calcitonina de la presente invención es hacer reaccionar precursores (que tienen glicina en el lugar del grupo amino C-terminal del producto amidado deseado) en presencia de la peptidilglicina monooxigenasa alfa amidante de acuerdo con técnicas conocidas en donde los precursores se convierten en productos amidados en las reacciones descritas, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos núm. 4,708,934 y la publicación de las patentes europeas núms. 0 308 067 y 0 382 403. La producción recombinante se prefiere tanto para el precursor como para la enzima que cataliza la conversión del precursor en calcitonina de salmón. Dicha producción recombinante se discute en *Biotechnology*, Vol.11 (1993) págs. 64-70, que describe además una conversión de un precursor a un producto amidado. El producto recombinante reportado es idéntico a la calcitonina de salmón natural, y a la calcitonina de salmón producida usando la solución y la síntesis química de péptidos en fase sólida. La producción de productos amidados también puede llevarse a cabo mediante el uso del proceso y la enzima de amidación expuesto por Consalvo, y otros en la publicación de la patente de Estados Unidos núm. 2006/0127995; Millery otros, publicación de la patente de Estados Unidos núm. 2006/0292672; Ray y otros, 2002, *Protein Expression and Purification*, 26:249-259; y Mehta, 2004, *Biopharm. International*, julio, págs. 44-46.

La producción de los péptidos amidados preferidos puede proceder, por ejemplo, mediante la producción del precursor extendido de glicina en *E. coli* como una proteína de fusión soluble con la glutatión-S-transferasa, o por expresión directa del precursor de acuerdo con la técnica descrita en la patente de Estados Unidos núm. 6,103,495. Tal precursor de glicina extendido tiene una estructura molecular que es idéntica al producto amidado deseado, excepto en el C-terminal (donde el producto termina -X-NH<sub>2</sub>, mientras que el precursor termina -X-Gly, siendo X el residuo de aminoácido C-terminal del producto). Una enzima alfa amidante descrita en las publicaciones anteriores cataliza la conversión de precursores a producto. Esa enzima se produce preferentemente de forma recombinante, por ejemplo, en Células de Ovario de Hámster Chino (CHO), como se describe en los artículos de *Biotechnology* y *Biopharm.* citados anteriormente.

Formas de ácido libre de agentes activos peptídicos de la presente invención pueden producirse de la misma manera, excepto que no incluyen una glicina C-terminal en el "precursor", que el precursor es en cambio el producto peptídico final y no requiere la etapa de amidación.

#### Tratamiento de Pacientes

Se prefiere que los péptidos de la invención puedan administrarse a una dosificación adecuada para mantener los niveles séricos del péptido en pacientes entre 5 y 500 picogramos por mililitro, preferentemente entre 10 y 250 picogramos por mililitro. Los niveles séricos pueden medirse mediante técnicas de radioinmunoensayo conocidas en la técnica. El médico de cabecera puede monitorear la respuesta del paciente, y después puede alterar la dosificación un poco para tener en cuenta el metabolismo individual del paciente y la respuesta.

Aunque pueden usarse otros métodos de entrega, un péptido de la invención se formula preferentemente para la administración oral de una manera conocida en la técnica, por ejemplo como se expone en la patente de Estados

Unidos núm. 6,086,018, o la publicación de la patente de Estados Unidos núm. 2009/0317462. Un ejemplo de una forma de dosificación oral se expone más abajo en la Tabla 1:

TABLA 1

COMPONENTES DE FORMULACIÓN DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA	
AGENTE ACTIVO O EXCIPIENTE	FUNCIÓN
Péptido de SEQ ID: 3	Agente activo para la supresión del apetito
Ácido cítrico revestido	Inhibidor de proteasas
Lauroilcarnitina	Mejoradores de absorción
Polímero no iónico	Subcapa
Eudragit L30D-55	Recubrimiento entérico

La biodisponibilidad alcanzable en una forma de dosificación oral de este tipo se espera que sea adecuada para alcanzar los niveles sanguíneos preferidos anteriores mientras que con el uso de solamente 100-2000 microgramos de péptido activo (en este ejemplo la SEQ ID: 3) por forma de dosificación, preferentemente 200-800 microgramos. Cuando se usan las formulaciones orales de este tipo y la concentración del ingrediente activo, es probable que dosificaciones de entre 200 y 4000 microgramos por día de péptido activo (con exclusión de peso de todos los otros ingredientes), y preferentemente entre 400 y 1600 microgramos por día, alcancen los niveles en sangre deseados.

Estas cantidades pueden ser proporcionadas por una dosificación diaria única o bien dosificaciones múltiples. Independientemente del agente activo que se administra, se prefiere el uso de una forma de dosificación simple (por ejemplo, una sola cápsula o comprimido) en cada administración porque una sola cápsula o comprimido proporciona mejor liberación simultánea del péptido del agente activo, del agente reductor del pH y de los potenciadores de absorción. Esto es altamente conveniente debido a que el ácido es más capaz de reducir un ataque proteolítico indeseado sobre el péptido agente activo cuando el ácido se libera en estrecha proximidad de tiempo a la liberación del agente activo.

La liberación casi simultánea se consigue mejor mediante la administración de todos los componentes de la presente descripción como una sola pastilla o cápsula. Sin embargo, la descripción incluye además, por ejemplo, dividir la cantidad requerida del ingrediente activo entre dos o más comprimidos o cápsulas que pueden administrarse conjuntamente de manera que juntos proporcionen la cantidad necesaria de todos los ingredientes "Composición farmacéutica," como se usa en la presente descripción incluye pero sin limitarse a una dosificación completa apropiada para una administración particular a un paciente sin tener en cuenta si uno o más comprimidos o cápsulas (u otras formas de dosificación) se recomiendan para una administración dada.

Los péptidos de acuerdo con la invención también se pueden administrar por otras técnicas comunes en la industria con variaciones de dosificación normales entre modos de administración, por ejemplo, un intervalo de dosificación entre 5 y 100 microgramos por día, (preferentemente entre 10 y 50 microgramos por día, y con la máxima preferencia entre 15 y 35 microgramos por día), se prefiere cuando se administra por inyección.

En una composición farmacéutica para inyección, el agente activo peptídico de la invención está presente preferentemente en una concentración entre 10 microgramos/mL y 100 microgramos/mL.

Sin pretender estar limitado por la teoría, se cree que el mecanismo de acción involucra a la leptina. En algunas modalidades, la leptina puede añadirse a la composición farmacéutica de la invención, o proporcionarse por separado.

#### Datos de eficacia

Para probar si las sustituciones de aminoácidos de la invención convierten la calcitonina de salmón a un análogo con menos afinidad de unión al receptor de calcitonina (o de cualquier otra manera son menos capaces de activar indeseablemente los receptores de calcitonina, el péptido cuya secuencia de aminoácidos se expone en la SEQ ID: 3 se sometió a un bioensayo comparando su respuesta a cAMP (un indicador de la activación del receptor de calcitonina) a la de calcitonina de salmón. Como se muestra en la Figura 1, los datos sugieren que un análogo de calcitonina (SEQ ID: 3) es convenientemente menos potente cuando se une al receptor de calcitonina que la calcitonina natural de salmón.

El efecto del péptido de la SEQ ID: 3 en la ingesta de alimentos se investigó en un estudio cruzado controlado con placebo con perros Beagle. El péptido de la SEQ ID: 3, así como también la calcitonina de salmón (sCT) y PYY(3-36)NH<sub>2</sub> se formularon en cápsulas con recubrimiento entérico para la administración oral. Las cápsulas también contenían excipientes que inhiben las proteasas y mejoran la absorción de los péptidos. Las cápsulas de placebo contenían los mismos excipientes sin el péptido. La ingesta de alimentos y agua, así como también el peso de los perros

5 se monitorearon diariamente, antes, durante, y después del período de dosificación. A los perros se les permitió el acceso a una cantidad conocida de comida durante un período de 8 horas cada día, y el agua se proporcionó ad libitum. Como se muestra en la Figura 2, a dosis equivalentes, la SEQ ID: 3 y la sCT disminuyeron significativamente la ingesta de alimentos durante toda la semana de dosificación, mientras que el PYY exhibió un efecto menor. La ingesta de alimentos de los perros que recibieron un placebo se mantuvo sin cambios.

10 Como se muestra en la Figura 3, los perros que recibieron la SEQ ID: 3 y la sCT mostraron una pequeña pero significativa reducción en el peso durante el periodo de dosificación, mientras que los perros que recibieron la misma dosis de PYY mostraron muy poco cambio (0.05 % por día) en peso. Los perros que recibieron cápsulas de placebo mostraron un ligero aumento de peso.

15 Por último, aunque la ingesta de agua también se redujo durante el periodo de dosificación, fue por una cantidad menor que la reducción en la ingesta de alimentos. Tanto la ingesta de comida como la de agua regresaron a niveles de predosis durante el período de lavado de una semana después de la dosificación.

Las Figuras 1-3 proporcionan evidencia de que la SEQ ID: 3 ofrece el potencial de afectar el comportamiento de alimentación al reducir el consumo de alimentos, con una potencia que es comparable a la del péptido de antirresorción ósea sCT.

20 Del mismo modo, la Figura 4 ilustra que UGP269 (SEQ ID: 12), UGP 271 (SEQ ID: 13) y UGP281 (SEQ ID: 14) tiene menos afinidad de unión por el receptor de calcitonina que la calcitonina de salmón.

25 Las Figuras 5 y 6 ilustran una buena eficacia en el control del peso por UGP269 (SEQ ID: 12), UGP 271 (SEQ ID: 13) y UGP281 (SEQ ID: 14). La Figura 6 proporciona evidencia de la mejora sustancial de la eficacia por el grupo acetilo en la cisteína 1 de UGP281 (SEQ ID: 14).

30 Aunque la presente invención ha sido descrita en relación con determinadas modalidades de los mismos, muchas otras variaciones y modificaciones y otros usos serán evidentes para los expertos en la técnica. La presente invención por lo tanto no está limitada por la descripción específica en la presente, sino sólo por las reivindicaciones.

LISTA DE SECUENCIAS

5 <110> Mehta, Nozer M  
 Sturmer, Amy M  
 Stern, William  
 Gilligan, James P.

<120>TRATAMIENTO PARA LA OBESIDAD

10 <130> P/546-503  
 <150> 61/205,750  
 <151> 2009-01-22

15 <160> 14  
 <170>PatentIn versión 3.3

20 <210> 1  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

25 <220>  
 <223> calcitonina modificada

30 <220>  
 <221> características misceláneas  
 <222> (26)..(27)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido presente de forma natural

35 <220>  
 <221> características misceláneas  
 <222> (29)..(30)  
 <223>Xaa puede ser cualquier aminoácido presente de forma natural

40 <220>  
 <221> características misceláneas  
 <222> (32)..(32)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido presente de forma natural

45 <220>  
 <221> residuo modificado  
 <222> (32)..(32)  
 <223> Opcionalmente amidado

<400> 1

50 Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu  
 1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Thr Xaa  
 20 25 30

55 <210> 2  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

60 <220>  
 <223> opcionalmente amidado

ES 2 622 877 T3

<220>  
 <221> características misceláneas  
 <222> (25)..(26)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido presente de forma natural  
 5  
 <220>  
 <221> características misceláneas  
 <222> (28)..(29)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido presente de forma natural  
 10  
 <220>  
 <221> características misceláneas  
 <222> (31)..(31)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido presente de forma natural  
 15  
 <220>  
 <221> residuo modificado  
 <222> (31)..(31)  
 <223> Opcionalmente amidado  
 20  
 <400> 2  
 Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu His  
 1 5 10 15  
 25  
 Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Thr Xaa  
 20 25 30  
 30  
 <210> 3  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 35  
 <220>  
 <223> calcitonina modificada  
 40  
 <220>  
 <221> residuo modificado  
 <222> (32)..(32)  
 <223> amidación  
 45  
 <400> 3  
 Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu  
 1 5 10 15  
 His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr  
 20 25 30  
 50  
 <210> 4  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 55  
 <220>  
 <223> calcitonina modificada  
 60  
 <220>  
 <221> residuo modificado  
 <222> (32)..(32)  
 <223> amidación  
 65  
 <400> 4

ES 2 622 877 T3

1 Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu  
 5 5 10 15  
 5 His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr  
 20 25 30  
 <210> 5  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 10 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> calcitonina modificada  
 <220>  
 15 <221> residuo modificado  
 <222> (31)..(31)  
 <223> amidación  
 <400> 5  
 20 Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu His  
 1 5 10 15  
 25 Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr  
 20 25 30  
 <210> 6  
 <211> 31  
 30 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> calcitonina modificada  
 35 <220>  
 <221> residuo modificado  
 <222> (31)..(31)  
 <223> Amidación  
 40 <400> 6  
 45 Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu His  
 1 5 10 15  
 Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr  
 20 25 30  
 50 <210> 7  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 55 <220>  
 <223> Amidación  
 <220>  
 <221> residuo modificado  
 60 <222> (31)..(31)  
 <223> Amidación  
 <400> 7  
 65

ES 2 622 877 T3

1 Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Ala Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu His  
 5 Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Asn Thr Tyr  
 10 <210> 8  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 15 <220>  
 <223> Amidación  
 20 <220>  
 <221> residuo modificado  
 <222> (31)..(31)  
 <223> Amidación  
 25 Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Ala Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu His  
 30 Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ala Asn Thr Tyr  
 35 <210> 9  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> salmón  
 40 <220>  
 <221> residuo modificado  
 <222> (32)..(32)  
 <223> Amidación  
 45 Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu  
 50 His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro  
 55 <210> 10  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Anguila  
 60 <220>  
 <221> residuo modificado  
 <222> (32)..(32)  
 <223> amidación  
 65 Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu  
 His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Gly Thr Pro

ES 2 622 877 T3

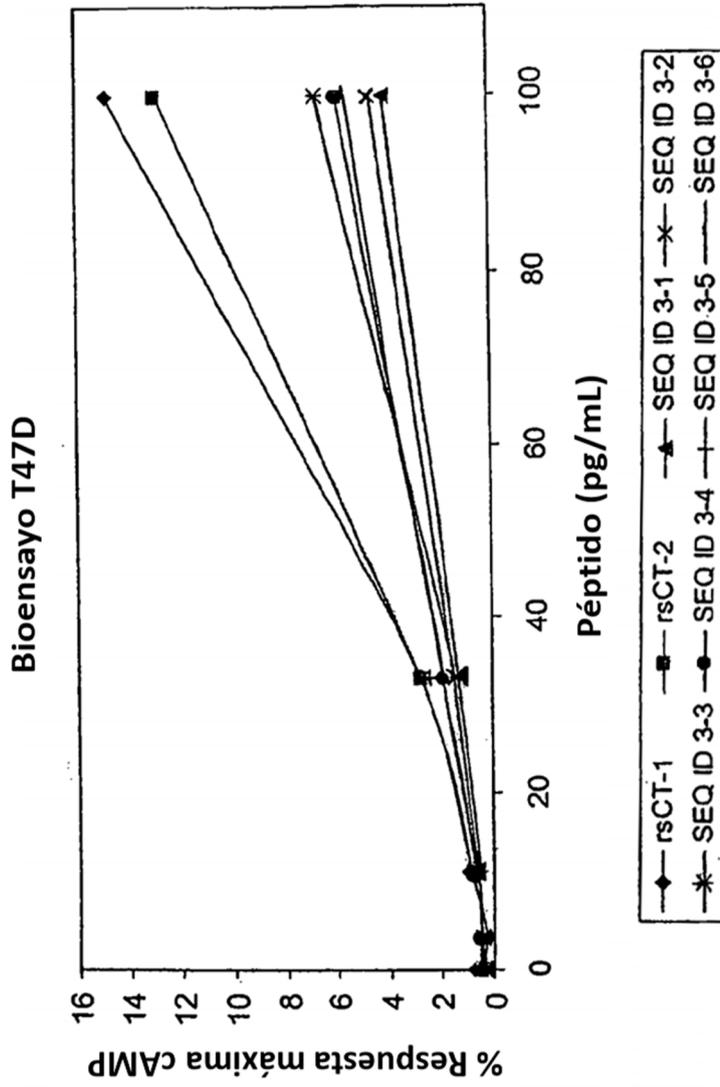
<210> 11  
 <211> 37  
 <212> PRT  
 <213> Humano  
 5  
 <220>  
 <221> residuo modificado  
 <222> (37)..(37)  
 <223> amidación  
 10  
 <400> 11  
 Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu  
 1 5 10 15  
 Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val  
 20 25 30  
 Gly Ser Asn Thr Tyr  
 35  
 <210> 12  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> calcitonina modificada  
 30  
 <220>  
 <221> residuo modificado  
 <222> (1)..(1)  
 <223> puente disulfuro a CYS 7  
 35  
 <220>  
 <221> residuo modificado  
 <222> (7)..(7)  
 <223> puente disulfuro a CYS 1  
 40  
 <220>  
 <221> residuo modificado  
 <222> (32)..(32)  
 <223> amidación  
 45  
 <400> 12  
 Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu  
 1 5 10 15  
 His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr  
 20 25 30  
 <210> 13  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> calcitonina modificada  
 60  
 <220>  
 <221> residuo modificado  
 <222> (1)..(1)  
 <223> puente disulfuro a CYS 7  
 65

ES 2 622 877 T3

<220>  
<221> residuo modificado  
<222> (7)..(7)  
<223> puente disulfuro a CYS 1  
5  
<220>  
<221> residuo modificado  
<222> (32)..(32)  
<223> amidación  
10  
<400> 13  
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu  
1 5 10 15  
15 His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Asn Thr Tyr  
20 25 30  
<210> 14  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial  
25  
<220>  
<223> calcitonina modificada  
<220>  
<221> residuo modificado  
<222> (1)..(1)  
30 <223> puentedisulfuro a CYS 7  
<220>  
<221> residuo modificado  
<222> (1)..(1)  
35 <223> acetilo  
<220>  
<221> residuo modificado  
<222> (7)..(7)  
40 <223> puentedisulfuro a CYS 1  
<220>  
<221> residuo modificado  
<222> (32)..(32)  
45 <223> amidación  
<400> 14  
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu  
1 5 10 15  
50 His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Asn Thr Tyr  
20 25 30  
55

Reivindicaciones

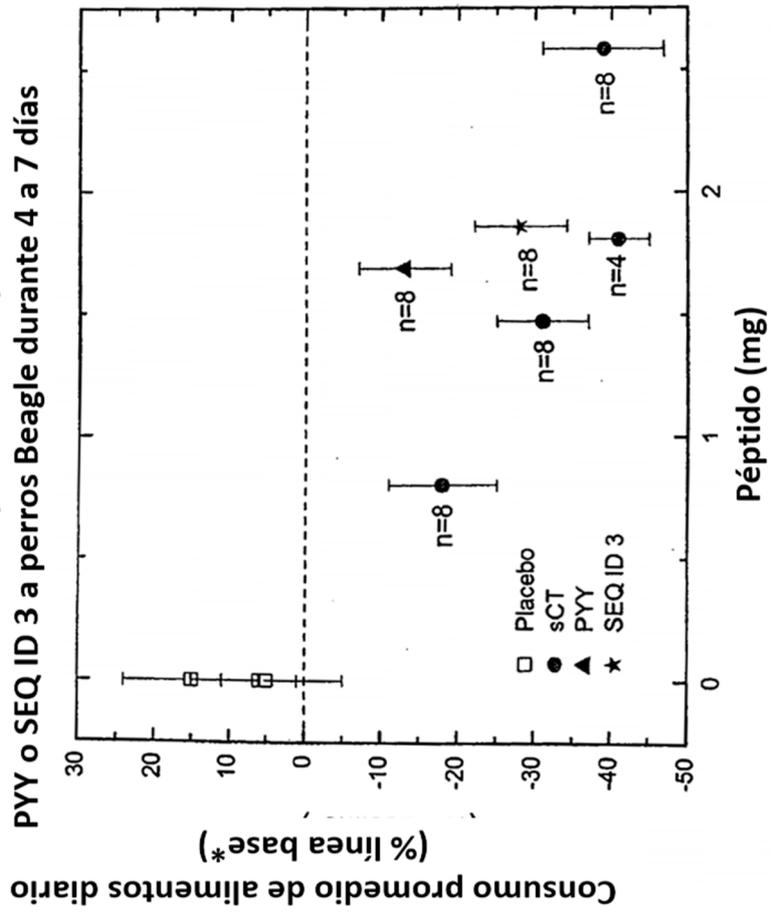
- 5 1. Un péptido cuya secuencia de aminoácidos es la SEQ ID: 1, en donde el residuo 26 es ácido aspártico, el residuo 27 es valina, el residuo 29 es serina o alanina, y el residuo 30 no es glicina y/o el residuo 32 no es prolina.
2. Un péptido de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la primera cisteína en el péptido se modifica para reducir su carga positiva.
- 10 3. Un péptido de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la primera cisteína en el péptido se modifica con un grupo acetilo.
- 15 4. Un péptido de acuerdo con la reivindicación 1, en donde; el residuo 30 no es glicina y el residuo 32 no es prolina; o el residuo 30 es asparagina; o el residuo 32 es tirosina; o el residuo 30 es asparagina y el residuo 32 es tirosina.
- 20 5. Un péptido de acuerdo con la reivindicación 3 que tiene la secuencia de aminoácidos que se expone en la SEQ ID: 14.
6. Un péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el aminoácido C-terminal está amidado.
- 25 7. Una composición farmacéutica para la administración oral que comprende el péptido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 30 8. Un péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para usar en el tratamiento o la prevención de un trastorno de sobrepeso o de obesidad en un animal de sangre caliente, que incluye un ser humano, en donde el péptido se formula opcionalmente como una forma de dosificación sólida para la administración oral.
- 35 9. Un péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para usar en el tratamiento de la diabetes en un animal de sangre caliente, que incluye un ser humano, en donde el péptido se formula opcionalmente como una forma de dosificación sólida para la administración oral.
- 40 10. Un péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para usar en la supresión del apetito en un animal de sangre caliente, que incluye un ser humano, en donde el péptido se formula opcionalmente como una forma de dosificación sólida para la administración oral.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para usar en el tratamiento de la diabetes en un animal de sangre caliente, que incluye un ser humano.



Se realizaron dos experimentos de bioensayos repetidos midiendo la respuesta de AMPc con células T47D. Cada experimento comparó tres muestras de SEQ ID 3 con una muestra de rsCT

FIG. 1

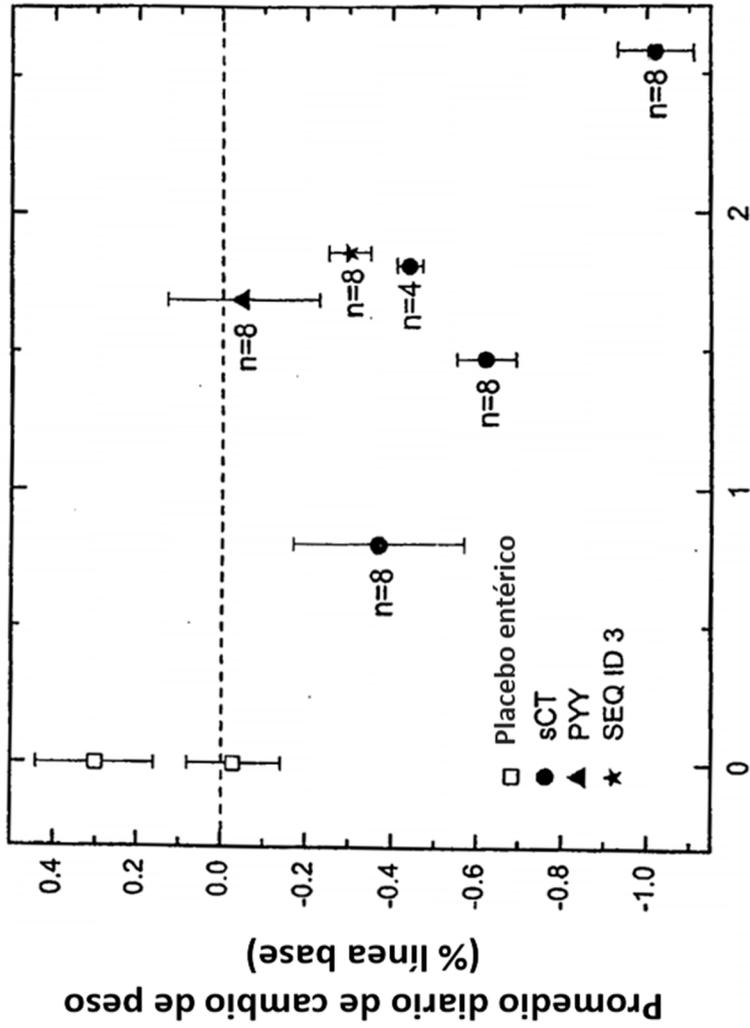
Cambio diario promedio en el consumo de alimentos después de la administración de cápsulas orales que contienen varias dosis de sCT, PYY o SEQ ID 3 a perros Beagle durante 4 a 7 días



\* La línea base es el consumo promedio de comida de los perros en estudio

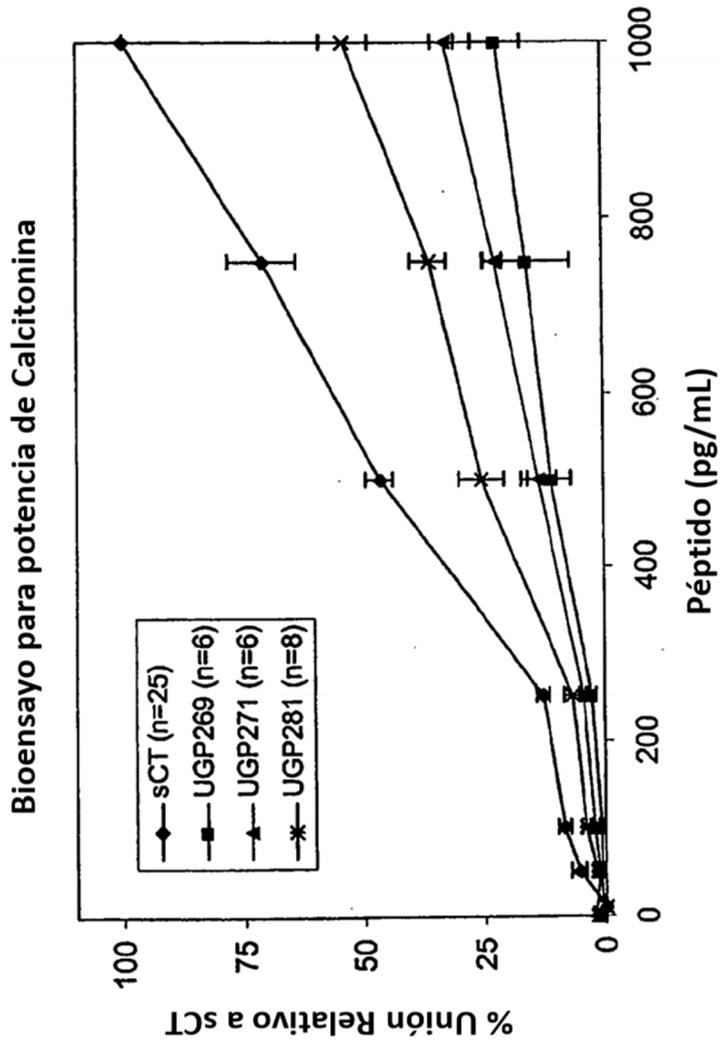
FIG. 2

Cambio diario promedio en peso después de la administración de cápsulas orales que contienen varias dosis de sCT, PYY o SEQ ID 3 a perros Beagle durante 4 a 7 días



Péptido (mg)

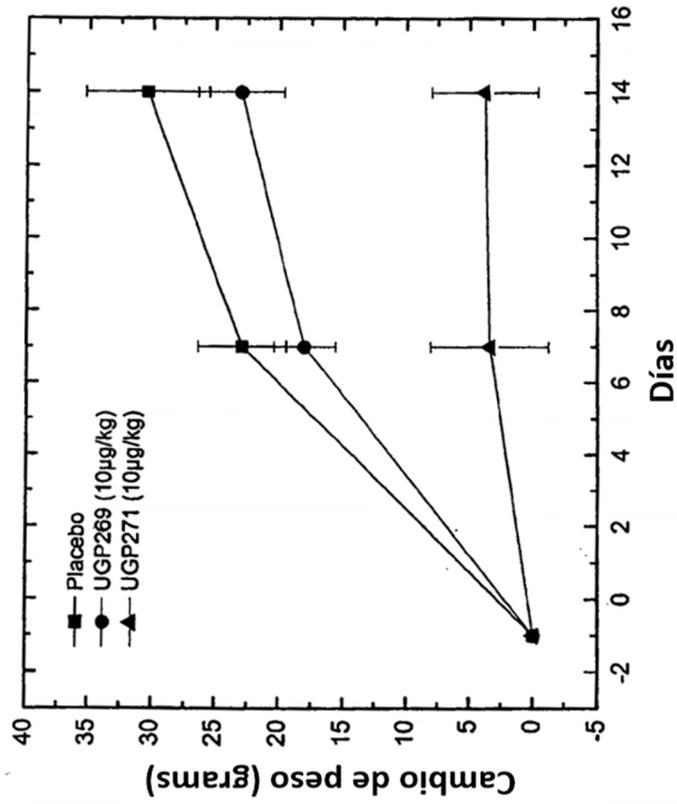
FIG. 3



El UGP269, UGP271 y UGP281 mostraron menor unión a receptores de sCT que la sCT

FIG. 4

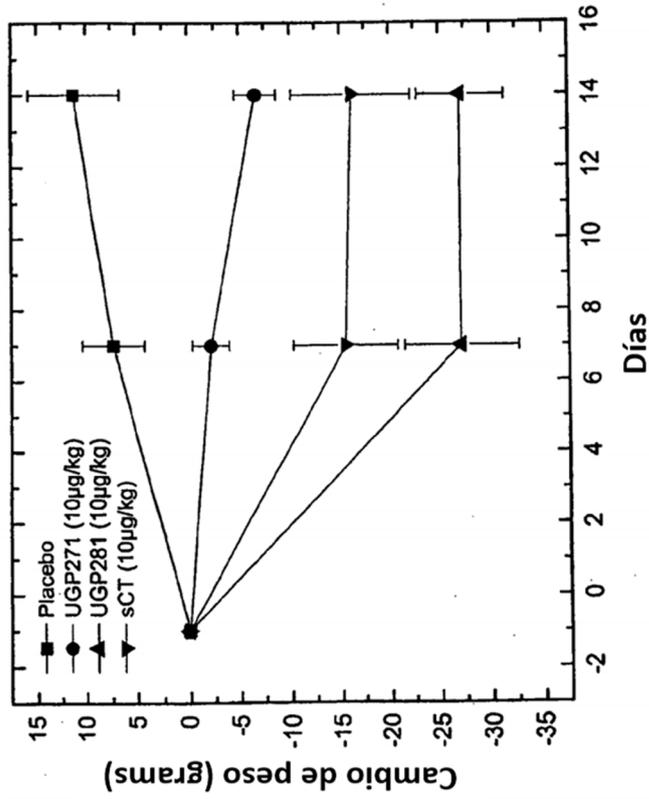
Efecto de inyecciones diarias de péptidos anorexigénicos en los pesos corporales de ratas



Las ratas inyectadas con UGP269 mostraron menos ganancia de peso que las inyectadas con placebo durante 2 semanas. Las ratas inyectadas con la misma dosis de UGP271 no mostraron aumento de peso. UGP227 contenía casi la misma secuencia de aminoácidos que UGP269 con la excepción de la sustitución de 3 aminoácidos en las posiciones 26, 27 y 29.

FIG. 5

Efecto de inyecciones diarias de péptidos anorexigénicos en los pesos corporales de ratas



Las ratas inyectadas intramuscularmente con sCT o UGP281 mostraron pérdida de peso significativa cuando se inyectaron por 2 semanas; mientras que, las ratas inyectadas con la misma dosis de UGP271 mostraron una pérdida de peso modesta. UGP281 y UGP271 tienen secuencias de aminoácidos idénticas excepto que UGP281 está acetilado en el extremo N-terminal con acetato.

FIG. 6