

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 788**

51 Int. Cl.:

C07K 14/585 (2006.01)

A61K 38/23 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2014 PCT/EP2014/074207**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.05.2015 WO15071229**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2014 E 14802345 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018 EP 3068796**

54 Título: **Miméticos de la calcitonina para el tratamiento de enfermedades y trastornos**

30 Prioridad:

14.11.2013 GB 201320112

19.08.2014 GB 201414706

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

26.03.2018

73 Titular/es:

KEYBIOSCIENCE AG (100.0%)

Spichermatt 30

6370 Stans, CH

72 Inventor/es:

KARSDAL, MORTEN;

HENRIKSEN, KIM y

ANDREASSEN, KIM VIETZ

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 660 788 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

Miméticos de la calcitonina para el tratamiento de enfermedades y trastornos

5 La presente invención se refiere a miméticos de la calcitonina, y se extiende a su uso como medicamentos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, que incluyen, pero no se limitan a, diabetes (Tipo I y Tipo II), exceso de peso corporal, consumo excesivo de alimentos y síndrome metabólico, la regulación de los niveles de glucosa en sangre, la regulación de la respuesta a las pruebas de tolerancia a la glucosa, la regulación de la ingesta de alimentos, el tratamiento de la osteoporosis y el tratamiento de la osteoartritis.

10 En todo el mundo, hay aproximadamente 250 millones de diabéticos y se proyecta que el número se duplicará en las próximas dos décadas. Más del 90% de esta población sufre de diabetes mellitus tipo 2 (T2DM). Se estima que solo el 50-60% de las personas afectadas con T2DM o en etapas anteriores a la T2DM abierta se diagnostican actualmente.

15 La T2DM es una enfermedad heterogénea caracterizada por anomalías en el metabolismo de carbohidratos y grasas. Las causas de la T2DM son multifactoriales e incluyen ambos elementos genéticos y ambientales que afectan la función de las células β y la sensibilidad a la insulina en tejidos tales como el músculo, el hígado, el páncreas y el tejido adiposo. Como una consecuencia, se observa una alteración de la secreción de insulina y paralela a una disminución progresiva de la función de las células β y la resistencia crónica a la insulina. La incapacidad del páncreas endocrino para compensar la resistencia periférica a la insulina conduce a la hiperglucemia y al inicio de la diabetes clínica. La resistencia tisular a la absorción de glucosa mediada por insulina ahora se reconoce como un importante determinante fisiopatológico de la T2DM.

20 Un criterio de éxito para una intervención T2DM óptima es la disminución de los niveles de glucosa en sangre, que pueden ser tanto una disminución crónica de los niveles de glucosa en sangre como una mayor capacidad para tolerar niveles elevados de glucosa después de la ingesta de alimentos, descritos por niveles más bajos de glucosa máxima y una eliminación más rápida. Ambas situaciones ejercen menos presión sobre la producción y la función de la insulina de las células β.

25 La diabetes de tipo I se caracteriza por una pérdida de la capacidad de producir insulina en respuesta a la ingesta de alimentos y, por consiguiente, una incapacidad para regular la glucosa en sangre a un nivel fisiológico normal.

30 La estructura física del hueso se puede ver comprometida por una variedad de factores, que incluyen enfermedades y lesiones. Una de las enfermedades óseas más comunes es la osteoporosis, que se caracteriza por una baja masa ósea y deterioro estructural del tejido óseo, lo que lleva a la fragilidad ósea y una mayor susceptibilidad a las fracturas, especialmente de la cadera, la columna vertebral y la muñeca. La osteoporosis se desarrolla cuando hay un desequilibrio tal que la tasa de resorción ósea excede la tasa de formación de hueso. La administración de una cantidad eficaz de un agente antirresortivo, tal como calcitonina, ha demostrado prevenir la resorción del hueso.

35 Enfermedades inflamatorias o degenerativas, que incluyen enfermedades de las articulaciones, por ejemplo, osteoartritis (OA), artritis reumatoide (RA) o artritis reumatoide juvenil (JRA), y que incluye inflamación que resulta de una respuesta autoinmune, por ejemplo, el lupus, la espondilitis anquilosante (AS) o la esclerosis múltiple (MS), se pueden conducir a una pérdida sustancial de movilidad debido al dolor y la destrucción articular. El cartílago que cubre y amortigua el hueso dentro de las articulaciones se puede degradar con el tiempo, permitiendo indeseablemente el contacto directo de dos huesos que pueden limitar el movimiento de un hueso en relación con el otro y/o dañar uno por el otro durante el movimiento de la articulación. El hueso subcondral justo debajo del cartílago también se puede degradar. La administración de una cantidad eficaz de un agente antirresortivo, tal como la calcitonina, puede evitar la resorción del hueso.

40 El documento WO2013/067357 describe variantes sintéticas de calcitoninas naturales que tienen secuencias de aminoácidos modificadas que están destinadas a proporcionar propiedades mejoradas.

45 Las calcitoninas están altamente conservadas en una amplia gama de especies. La calcitonina nativa de longitud completa tiene 32 aminoácidos de longitud. Las secuencias de ejemplos de calcitoninas naturales se exponen a continuación (en cada caso, la secuencia tiene una amidación C-terminal, que no se muestra):

Salmón CSNLSTCVLGKLSQELHKLQTYPRNTGSGTP SEQ ID NO:1

Anguila CSNLSTCVLGKLSQELHKLQTYPRTDVGAGTP SEQ ID NO:2

Pollo CASLSTCVLGKLSQELHKLQTYPRTDVGAGTP SEQ ID NO:3

Ratón CGNLSTCMLGTYTQDLNKFHTFPQTSIGVEAP SEQ ID NO:13

Rata CGNLSTCMLGTYTQDLNKFHTFPQTSIGVGAP SEQ ID NO:14

Caballo CSNLSTCVLGYTQDLNKFHTFPQTAIGVGAP SEQ ID NO:15

Perro-1 CSNLSTCVLGYTSKDLNMFHTFSGIGFGAETP SEQ ID NO:16

Perro-2 CSNLSTCVLGYTQDLNKFHTFPQTAIGVGAP SEQ ID NO:17

5 Porcino CSNLSTCVLSAYWRNLNMFHRFSGMGFGPETP SEQ ID NO:18

Humano CGNLSTCMLGTYTQDFNKFHTFPQTAIGVGAP SEQ ID NO:19

Una comparación de las secuencias de aminoácidos de diversas calcitoninas naturales y UGP302 del documento WO2013/067357 es de la siguiente manera:

Tabla 1

Nombre	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	
Calcitonina de salmón ¹	C	S	N	L	S	T	C	V	L	G	K	L	S	Q	E	L	H	K	L	Q	T	Y	P	R	I	N	T	G	S	G	T	P-NH ₂	
Calcitonina de anguila ²	C	S	N	L	S	T	C	V	L	G	K	L	S	Q	E	L	H	K	L	Q	T	Y	P	R	I	D	V	G	A	G	T	P-NH ₂	
Calcitonina de pollo ³	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	K	L	S	Q	E	L	H	K	L	Q	T	Y	P	R	T	D	V	G	A	G	T	P-NH ₂	
UGF302 ⁴	A	C	S	N	L	S	T	C	V	L	G	K	L	S	Q	E	L	H	K	L	Q	T	Y	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P-NH ₂

¹SEQ ID NO:1

²SEQ ID NO:2

³SEQ ID NO:3

⁴SEQ ID NO:4

ES 2 660 788 T3

El péptido UGP302 de WO2013/067357 también se denomina en este documento con el nombre KBP-042.

Existe una necesidad continua de desarrollar análogos de calcitonina que tengan todavía propiedades mejoradas adicionales, o al menos proporcionar secuencias artificiales alternativas que mejoren las propiedades de las calcitoninas naturales, particularmente con respecto al agonismo del receptor de amilina y calcitonina, mientras que eliminan el agonismo del receptor de CGRP, y por lo tanto asegurando la óptima proporción eficacia con seguridad in vivo.

5

Las secuencias peptídicas de relevancia incluyen

Tabla 2

	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
SEQ ID NO:53	C	A	S	L	S	T	C	X ^a	L	G	X ^b	L	S	Q	X ^c	L	H	X ^d	L	Q	X ^e	X ^f	P	X ^g	T	D	V	G	A	N	A	X ^h
SEQ ID NO:8	C	S	N	L	S	T	C	M	L	G	R	L	S	Q	X ^c	L	H	R	L	Q	X ^e	X ^f	P	K	T	D	V	G	A	N	A	X ^h

en la que, independientemente, X^a es V o M; X^b es K o R; X^c es ya sea D o R; X^d es K o R; X^e es T o S; X^f es F o Y; X^g es K o R; y X^h es P o Y, siendo preferido P.

10 Otras de interés se muestran en las siguientes tablas:

Tabla 2a

	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
SEQ ID NO:5	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	R	L	S	Q	X ^c	L	H	R	L	Q	T	X ^e	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:6	C	A	S	L	S	T	C	M	L	G	R	L	T	Q	X ^c	L	H	K	L	Q	T	X ^e	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:7 (KBP-056/057)	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	R	L	S	Q	X ^c	L	H	K	L	Q	T	X ^e	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:8 (KBP-086/089)	C	S	N	L	S	T	C	M	L	G	R	L	S	Q	X ^c	L	H	R	L	Q	T	X ^e	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:54	C	A	S	L	S	T	C	M	L	G	R	L	S	Q	X ^c	L	H	R	L	Q	T	X ^e	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:55	C	A	S	L	S	T	C	M	L	G	R	L	T	Q	X ^c	L	H	K	L	Q	T	X ^e	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:56	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	R	L	S	Q	X ^c	L	H	K	L	Q	T	X ^e	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:57	C	S	N	L	S	T	C	V	L	G	R	L	S	Q	X ^c	L	H	R	L	Q	T	X ^e	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:58 (KBP-017)	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	R	L	S	Q	X ^c	L	H	K	L	Q	S	X ^e	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:59 (KBP-018)	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	R	L	S	Q	X ^c	L	H	K	L	Q	T	X ^e	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P

en la que X^c es ya sea D o E y X^e es independientemente ya sea F o Y y cada una de estas secuencias puede estar carboxilada en su N-terminal o modificada de otro modo para reducir la carga positiva del primer aminoácido e independientemente de eso puede estar amidada en su C-terminal, y en cada uno de los cuales los residuos de cisteína de posición 1 y 7 pueden ser reemplazados en conjunto por ácido α -aminosubérico (Asu)

Tabla 2b

	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	
SEQ ID NO:28 (KBP-011)	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	R	L	S	Q	E	L	H	R	L	Q	T	F	P	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:29	C	A	S	L	S	T	C	M	L	G	K	L	T	Q	E	L	H	K	L	Q	T	F	P	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:30 (KBP-018)	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	K	L	S	Q	E	L	H	K	L	Q	T	F	P	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:31 (KBP-088)	C	S	N	L	S	T	C	M	L	G	R	L	S	Q	E	L	H	R	L	Q	T	F	P	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:32	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	R	L	S	Q	E	L	H	R	L	Q	T	Y	P	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:33	C	A	S	L	S	T	C	M	L	G	K	L	T	Q	E	L	H	K	L	Q	T	Y	P	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:34	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	K	L	S	Q	E	L	H	K	L	Q	T	Y	P	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:35 (KBP-021)	C	S	N	L	S	T	C	M	L	G	R	L	S	Q	E	L	H	R	L	Q	T	Y	P	P	K	T	D	V	C	A	N	A	P
SEQ ID NO:36	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	R	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	F	P	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:37	C	A	S	L	S	T	C	M	L	G	K	L	T	Q	D	L	H	K	L	Q	T	F	P	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:38 (KBP-056)	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	K	L	S	Q	D	L	H	K	L	Q	T	F	P	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:39	C	S	N	L	S	T	C	M	L	G	R	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	F	P	P	K	T	D	V	C	A	N	A	P
SEQ ID NO:40	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	R	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:41	C	A	S	L	S	T	C	M	L	G	K	L	T	Q	D	L	H	K	L	Q	T	Y	P	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:42 (KBP-057)	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	K	L	S	Q	D	L	H	K	L	Q	T	Y	P	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P
089 SEQ ID NO:43	C	S	N	L	S	T	C	M	L	G	R	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	P	K	T	D	V	C	A	N	A	P
SEQ ID NO:60	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	R	L	S	Q	E	L	H	R	L	Q	S	F	P	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:61	C	A	S	L	S	T	C	M	L	G	K	L	T	Q	E	L	H	K	L	Q	S	F	P	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:62	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	K	L	S	Q	E	L	H	K	L	Q	S	F	P	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:63	C	S	N	L	S	T	C	M	L	G	R	L	S	Q	E	L	H	R	L	Q	S	F	P	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:64	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	R	L	S	Q	E	L	H	R	L	Q	S	Y	P	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P

	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	
SEQ ID NO:65	C	A	S	L	S	T	C	M	L	C	K	L	T	Q	E	L	H	K	L	Q	Q	S	Y	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:66	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	K	L	S	Q	E	L	H	K	L	Q	Q	S	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:67	C	S	N	L	S	T	C	M	L	G	R	L	S	Q	E	L	H	R	L	Q	Q	S	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:68	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	R	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	Q	S	F	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:69	C	A	S	L	S	T	C	M	L	G	K	L	T	Q	D	L	H	K	L	Q	Q	S	F	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:70	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	K	L	S	Q	D	L	H	K	L	Q	Q	S	F	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:71	C	S	N	L	S	T	C	M	L	G	R	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	Q	S	F	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:72	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	R	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	Q	S	Y	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:73	C	A	S	L	S	T	C	M	L	G	K	L	T	Q	D	L	H	K	L	Q	Q	S	Y	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:74 (KBP-017)	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	K	L	S	Q	D	L	H	K	L	Q	Q	S	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:75	C	S	N	L	S	T	C	M	L	G	R	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	Q	S	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:76	C	S	N	L	S	T	C	V	L	G	K	L	S	Q	E	L	H	K	L	Q	Q	T	Y	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:77 (KBP-019)	C	A	S	L	S	T	C	M	L	G	R	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P

Tabla 3

	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	
SEQ ID NO:9 (KBP-011)	Acc	A	S	L	S	T	C	V	L	G	R	L	S	Q	E	L	H	R	L	Q	Q	T	F	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P-NH ₂
SEQ ID NO:78 (KBP-017)	Acc	A	S	L	S	T	C	V	L	G	K	L	S	Q	D	L	H	K	L	Q	Q	S	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P-NH ₂
(SEQ ID NO:79 (KBP- 018)	Acc	A	S	L	S	T	C	V	L	G	K	L	S	Q	E	L	H	K	L	Q	Q	T	F	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P-NH ₂
SEQ ID NO:10 (KBP-023)	Acc	A	S	L	S	T	C	M	L	G	K	L	T	Q	E	L	H	K	L	Q	Q	T	F	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P-NH ₂
SEQ ID NO:11	Acc	A	S	L	S	T	C	V	L	G	K	L	S	Q	D	L	H	K	L	Q	Q	T	F	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P-NH ₂

	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			
(KBP-056)																																			NH ₂
SEQ ID NO:80 (KBP-057)	Acc	A	S	L	S	T	C	V	L	G	K	L	S	Q	D	L	H	K	L	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A		P- NH ₂		
SEQ ID NO:12 (KBP-088)	Acc	S	N	L	S	T	C	M	L	G	R	L	S	Q	E	L	H	R	L	Q	T	F	P	K	T	D	V	G	A	N	A		P- NH ₂		
SEQ ID NO:44 (KBP-089)	Acc	S	N	L	S	T	C	M	L	G	R	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A		P- NH ₂		

Tabla 4a

	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	
SEQ ID NO:45	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	R	L	S	Q	X ^c	L	H	R	L	Q	T	X ^c	P	K	T	D	V	G	A	N	A		Y
SEQ ID NO:46	C	A	S	L	S	T	C	M	L	G	K	L	T	Q	X ^c	L	H	K	L	Q	T	X ^c	P	K	T	D	V	G	A	N	A		Y
SEQ ID NO:47	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	K	L	S	Q	X ^c	L	H	K	L	Q	T	X ^c	P	K	T	D	V	G	A	N	A		Y
SEQ ID NO:48	C	S	N	L	S	T	C	M	L	G	R	L	S	Q	X ^c	L	H	R	L	Q	T	X ^c	P	K	T	D	V	G	A	N	A		Y
SEQ ID NO:49	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	R	L	S	Q	X ^c	L	H	R	L	Q	T	X ^c	P	R	T	D	V	G	A	N	A		Y
SEQ ID NO:50	C	A	S	L	S	T	C	M	L	G	K	L	T	Q	X ^c	L	H	K	L	Q	T	X ^c	P	R	T	D	V	G	A	N	A		Y
SEQ ID NO:51	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	R	L	S	Q	X ^c	L	H	R	L	Q	T	X ^c	P	K	T	D	V	G	A	N	A		P
SEQ ID NO:52	C	A	S	L	S	T	C	M	L	G	K	L	T	Q	X ^c	L	H	K	L	Q	T	X ^c	P	K	T	D	V	G	A	N	A		P

en la que X^c es ya sea D o E y X^e es independientemente ya sea F o Y.

Tabla 4b

	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	
SEQ ID NO:20	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	R	L	S	Q	E	L	H	R	L	Q	T	F	P	K	T	D	V	G	A	N	A		Y
SEQ ID NO:21	C	A	S	L	S	T	C	M	L	G	K	L	T	Q	E	L	H	K	L	Q	T	F	P	K	T	D	V	G	A	N	A		Y

	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
SEQ ID NO:22	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	K	L	S	Q	D	L	H	K	L	Q	T	F	F	K	T	D	V	G	A	N	A	Y
SEQ ID NO:23	C	S	N	L	S	T	C	M	L	G	R	L	S	Q	E	L	H	R	L	Q	T	F	F	K	T	D	V	G	A	N	A	Y
SEQ ID NO:24	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	R	L	S	Q	E	L	H	R	L	Q	T	F	F	R	T	D	V	G	A	N	A	Y
SEQ ID NO:25	C	A	S	L	S	T	C	M	L	G	K	L	T	Q	E	L	H	K	L	Q	T	F	P	R	T	D	V	G	A	N	A	Y
SEQ ID NO:26	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	R	L	S	Q	E	L	H	R	L	Q	T	F	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P
SEQ ID NO:27	C	A	S	L	S	T	C	N	L	G	K	L	T	Q	E	L	H	K	L	Q	T	F	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P

5 Por consiguiente, la presente invención proporciona ahora un péptido que tiene una secuencia de aminoácidos según SEQ ID NO: 43, que está opcionalmente carboxilada en su N-terminal o modificada de otro modo para reducir la carga positiva del primer aminoácido e independientemente de que está opcionalmente amidado en su terminal C, y en cada uno de los cuales los residuos de cisteína de la posición 1 y 7 están opcionalmente reemplazados por ácido α -aminosubérico (Asu).

La presente invención también proporciona un péptido que tiene una secuencia de aminoácidos según SEQ ID NO: 44.

10 Se describe adicionalmente en este documento un péptido que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos de la tabla 2a o la tabla 4a, cada una de las cuales se puede carboxilar en su N-terminal o modificar de otro modo para reducir la carga positiva del primer aminoácido e independientemente de que puede estar amidada en su C-terminal, y en cada uno de los cuales los residuos de cisteína de la posición 1 y 7 pueden ser reemplazados juntos por ácido α -aminosubérico (Asu).

Se describe adicionalmente en este documento un péptido que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos de la tabla 3.

15 Se describe adicionalmente en este documento un péptido que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos de la tabla 2b o la tabla 4b, cada una de las cuales se puede carboxilar en su N-terminal o modificar de otro modo para reducir la carga positiva del primer aminoácido e independientemente de que puede estar amidada en su C-terminal, y en cada una de los cuales los residuos de cisteína de la posición 1 y 7 pueden ser reemplazados juntos por ácido α -aminosubérico (Asu).

20 Habiendo investigado la actividad de numerosos análogos de 32 aminoácidos de calcitoninas naturales, particularmente buscando qué aminoácidos son necesarios para la activación potente de las respuestas mediadas por receptores, hemos encontrado que los aminoácidos están numerados: 11, 15, 18, 22, 24, 30 y 31 son más estrictos en términos de tipo de aminoácido, con valores preferidos para 11 que son una K o una R, 15 una D o una E, 18 una K o una R, 22 una Y o una F, 24 preferiblemente una K aunque una R funciona, 30 una N y 31 una A.

25 El péptido se puede formular para administración como un producto farmacéutico y se puede formular para administración enteral o parenteral. Las formulaciones preferidas son inyectables, preferiblemente para inyección subcutánea, sin embargo, el péptido se puede formular con un portador para administración oral, y opcionalmente en el que el portador aumenta la biodisponibilidad oral del péptido. Los portadores apropiados incluyen los que comprenden 5-CNAC, SNAD o SNAC.

30 Opcionalmente, el péptido se formula en una composición farmacéutica para administración oral que comprende partículas de ácido cítrico recubiertas, y en la que las partículas de ácido cítrico recubiertas aumentan la biodisponibilidad oral del péptido.

35 La invención incluye un péptido de la invención para uso como medicamento. El péptido se puede usar en el tratamiento de la diabetes (tipo I y/o tipo II), exceso de peso corporal, consumo excesivo de alimentos, síndrome metabólico, artritis reumatoide, enfermedad del hígado graso no alcohólico, osteoporosis, u osteoartritis, niveles de glucosa en sangre poco regulados, respuesta poco regulada a las pruebas de tolerancia a la glucosa, o mal regulada de la ingesta de alimentos. En particular, los péptidos se pueden usar para disminuir un nivel de glucosa en sangre en ayunas indeseablemente alto o para reducir una HbA1c indeseablemente alta o para reducir una respuesta indeseablemente alta a una prueba de tolerancia a la glucosa.

40 El lado N-terminal de los miméticos de la calcitonina discutido anteriormente se puede modificar para reducir la carga positiva del primer aminoácido. Por ejemplo, un grupo acetilo, propionilo o succinilo puede estar sustituido en cisteína-1. En la tabla 3, "Ac" se refiere a una modificación del grupo acetilo. Cada "Ac" en la tabla 3 puede ser reemplazado por "Pr" que se refiere a una modificación del grupo propionilo, o por "Succ" que se refiere a una modificación del grupo succinilo. "NH₂" se refiere a un grupo ácido carboxílico C-terminal amidado. Las formas alternativas de reducir la carga positiva incluyen, pero no se limitan a, PEGilación basada en polietilenglicol, o la adición de otro aminoácido tal como ácido glutámico o ácido aspártico en el N-terminal. Alternativamente, se pueden agregar otros aminoácidos al N-terminal de los péptidos discutidos anteriormente que incluyen, pero no se limitan a, lisina, glicina, formilglicina, leucina, alanina, acetil alanina y dialanilo. Como apreciarán los expertos en el arte, los péptidos que tienen una pluralidad de residuos de cisteína forman frecuentemente un puente disulfuro entre dos de dichos residuos de cisteína. Todos los péptidos establecidos en este documento se definen como opcionalmente que incluyen uno o más de tales puentes disulfuro, particularmente en las ubicaciones Cys1-Cys7. Imitando esto, las cisteínas en las posiciones 1 y 7 pueden ser reemplazadas conjuntamente por un enlace de ácido α -aminosubérico. Todos los péptidos descritos en este documento
45
50 que tienen números KBP-0 ## tienen dicho puente disulfuro.

- Mientras que los miméticos de la calcitonina de la presente divulgación puede existir en forma de ácido libre, se prefiere que el aminoácido C-terminal esté amidado. Los solicitantes esperan que dicha amidación pueda contribuir a la eficacia y/o biodisponibilidad del péptido. Una técnica preferida para la fabricación de versiones amidadas de los miméticos de la calcitonina de la presente divulgación es hacer reaccionar precursores (que tienen glicina en lugar del grupo amino C-terminal del producto amidado deseado) en presencia de monooxigenasa de alfa-amidación de peptidilglicina según las técnicas conocidas en las que los precursores se convierten en productos amidados en las reacciones descritas, por ejemplo, en los documentos US4708934 y EP0308067 y EP0382403.
- Se prefiere la producción recombinante tanto para el precursor como para la enzima que cataliza la conversión del precursor en calcitonina de salmón. Tal producción recombinante se discute en *Biotechnology*, Vol. 11 (1993) pp. 64-70, by Ray MV, Van Duyne P, Bertelsen AH, Jackson-Matthews DE, Sturmer AM, Merkler DJ, Consalvo AP, Young SD, Gilligan JP, Shields PP., que además describe una conversión de un precursor a un producto amidado. Se informó que el producto recombinante es idéntico a la calcitonina de salmón natural, y a la calcitonina de salmón producida usando síntesis de péptidos químicos en fase sólida y en solución.
- La producción de productos amidados también se puede realizar usando el proceso y la enzima de amidación establecidos por Consalvo, et al, in US7445911; Miller et al, US2006/0292672; Ray et al, 2002, *Protein Expression and Purification*, 26:249-259; y Mehta, 2004, *Biopharm. International*, July, pp. 44-46.
- La producción de los péptidos amidados preferidos puede proceder, por ejemplo, produciendo precursor extendido de glicina en *E. coli* como una proteína de fusión soluble con glutatión-S-transferasa, o por expresión directa del precursor según la técnica descrita en US6103495. Dicho precursor extendido de glicina tiene una estructura molecular que es idéntica al producto amidado deseado, excepto en el extremo C (donde el producto termina en $-X-NH_2$, mientras que el precursor termina en $-X-gly$, siendo X el residuo aminoácido C-terminal del producto). Una enzima de alfa-amidación descrita en las publicaciones anteriores cataliza la conversión de precursores en producto. Esa enzima se produce preferiblemente de forma recombinante, por ejemplo, en células de ovario de hámster chino (CHO), como se describe en los artículos *Biotechnology and Biopharm*, citados anteriormente.
- Las formas de ácido libre de los agentes peptídicos activos de la presente divulgación se pueden producir de manera similar, excepto sin incluir una glicina C-terminal en el "precursor", cuyo precursor es, en cambio, el producto peptídico final y no requiere la etapa de amidación.
- Salvo que se indique lo contrario, la dosificación preferida de los miméticos de la calcitonina de la presente divulgación es idéntica para propósitos terapéuticos y profilácticos. Las dosificaciones deseadas se discuten con más detalle, más adelante, y difieren según el modo de administración.
- Salvo que se indique lo contrario o cuando sea aparente desde el contexto, las dosificaciones en este documento se refieren al peso de los compuestos activos no afectados por o descontados los excipientes, diluyentes, portadores u otros ingredientes farmacéuticos, aunque dichos ingredientes adicionales se incluyen deseablemente. Cualquier forma de dosificación (cápsula, comprimido, inyección o similares) comúnmente utilizada en la industria farmacéutica para el suministro de agentes peptídicos activos es apropiada para su uso en este documento, y los términos "excipiente", "diluyente" o "portador" incluyen dichos ingredientes no-activos como por lo general se incluyen, junto con ingredientes activos en tal forma de dosificación en la industria. Una forma de dosificación oral preferida se discute con más detalle, más adelante, pero no se debe considerar el modo exclusivo de administración de los agentes activos de la presente divulgación.
- El miméticos de calcitonina de la presente divulgación se puede administrar a un paciente para el tratamiento de una serie de enfermedades o trastornos. Como se usa en este documento, el término "paciente" significa cualquier organismo perteneciente al reino Animalia. En una realización, el término "paciente" se refiere a vertebrados, más preferiblemente, mamíferos que incluyen seres humanos.
- De acuerdo con lo anterior, la presente divulgación incluye el uso de los péptidos en un procedimiento de tratamiento de diabetes tipo I, diabetes tipo II o síndrome metabólico, obesidad o supresión del apetito, o para mitigar la resistencia a la insulina o para reducir un nivel de glucosa en suero en ayunas indeseablemente alto, o para reducir un nivel de glucosa en suero alto indeseablemente alto, o para reducir un nivel de insulina en suero alto indeseablemente alto, o para reducir una respuesta indeseablemente grande a un ensayo de tolerancia a glucosa, o para el tratamiento de osteoporosis, o para el tratamiento de osteoartritis.
- Hay una serie de medidas reconocidas en la técnica del rango normal para el peso corporal en vista de una serie de factores tales como el sexo, la edad y la altura. Un paciente que necesita tratamiento o regímenes de prevención establecidos en este documento incluye pacientes cuyo peso corporal excede las normas reconocidas o que, debido a factores hereditarios, ambientales u otros factores de riesgo reconocidos, tienen un riesgo mayor que la población

general de tener sobrepeso u obesidad. De acuerdo con la presente divulgación, se contempla que los miméticos de la calcitonina se pueden usar para el tratamiento de diabetes donde el control del peso es un aspecto del tratamiento.

5 El procedimiento puede incluir la administración enteral a un paciente que lo necesite para el tratamiento de una de dichas afecciones de una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno cualquiera de los péptidos descritos en este documento.

10 Alternativamente, el procedimiento incluye la administración parenteral a un paciente que lo necesita para el tratamiento de dicha afección de una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno cualquiera de los péptidos descritos en este documento. Para administración parenteral (que incluye inyección intraperitoneal, subcutánea, intravenosa, intradérmica o intramuscular), se pueden emplear soluciones de un péptido de la presente divulgación ya sea en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso, por ejemplo. Las soluciones acuosas se deben estandarizar adecuadamente (preferiblemente pH mayor que 8) si es necesario y el diluyente líquido primero se vuelve isotónico. Estas soluciones acuosas son apropiadas para inyecciones intravenosas. Las soluciones oleosas son apropiadas para inyecciones intraarticulares, intramusculares y subcutáneas. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas para los expertos en el arte. Para la aplicación parenteral, los ejemplos de preparaciones apropiadas incluyen soluciones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantes, que incluyen supositorios. Los péptidos se pueden formular en forma estéril en formatos de dosis múltiples o únicos, tales como dispersos en un portador fluido tal como solución salina fisiológica estéril o soluciones de dextrosa salina al 5% usadas comúnmente con inyectables.

20 Dicho procedimiento puede incluir una etapa preliminar para determinar si el paciente padece una de dichas afecciones, y/o una etapa posterior para determinar hasta qué punto dicho tratamiento es eficaz para mitigar la afección en dicho paciente, por ejemplo, en cada caso, realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa o un nivel de azúcar en la sangre en reposo.

25 Para mejorar el control sobre el peso del paciente, para producir una pérdida de peso o evitar el aumento de peso, el compuesto activo se administra preferiblemente una vez al día o más tal como al menos dos veces al día, por ejemplo, de 2-4 veces por día. Las formulaciones del compuesto activo pueden contener una dosificación unitaria apropiada para dicho programa de administración. Los compuestos activos se pueden administrar con vistas para controlar el peso de un paciente que se somete a tratamiento para la diabetes o el síndrome metabólico.

30 Las formulaciones enterales orales son para la ingestión por deglución para su posterior liberación en el intestino debajo del estómago y, por consiguiente, la administración a través de la vena porta al hígado, en oposición a las formulaciones que se llevarán a la boca para permitir su transferencia al torrente sanguíneo a través de las rutas sublinguales o bucales.

35 Las formas de dosificación apropiadas para su uso en la presente divulgación incluyen comprimidos, minicomprimidos, cápsulas, gránulos, pellas, polvos, sólidos efervescentes y formulaciones sólidas masticables. Tales formulaciones pueden incluir gelatina que preferiblemente es gelatina hidrolizada o gelatina de bajo peso molecular. Tales formulaciones se pueden obtener liofilizando una solución acuosa homogénea que comprende calcitonina o un fragmento o conjugado de la misma y gelatina hidrolizada o gelatina de bajo peso molecular y procesando adicionalmente el material sólido resultante en dicha formulación farmacéutica oral, y en el que la gelatina puede tener un peso molecular medio de 1000 a 15000 Dalton. Tales formulaciones pueden incluir un compuesto portador protector tal como 5-CNAC u otros como se describe en este documento.

40 Aunque se prefieren formulaciones orales tales como comprimidos y cápsulas, las composiciones para uso en la presente divulgación pueden tomar la forma de jarabes, elixires o similares y supositorios o similares. Por lo general, la administración oral es la ruta de entrega elegida, ya que es conveniente, relativamente fácil y generalmente indolora, lo que resulta en una mayor conformidad del paciente con respecto a otros modos de administración. Sin embargo, las barreras biológicas, químicas y físicas tales como la variación del pH en el tracto gastrointestinal, las poderosas enzimas digestivas y las membranas gastrointestinales impermeables del agente activo, hacen que el suministro oral de péptidos de tipo calcitonina a los mamíferos sea problemático, por ejemplo, el suministro oral de calcitoninas, que son hormonas polipeptídicas de cadena larga segregadas por las células parafoliculares de la glándula tiroidea en mamíferos y por la glándula último-branquial de aves y peces, originalmente resultó difícil debido, al menos en parte, a la estabilidad insuficiente de la calcitonina en el tracto gastrointestinal, así como la incapacidad de la calcitonina para transportarse fácilmente a través de las paredes intestinales hacia el torrente sanguíneo.

50 Sin embargo, las formulaciones orales apropiadas se describen a continuación.

Tratamiento de pacientes

Un mimético de la calcitonina de la presente divulgación se puede administrar a una dosificación adecuada para mantener los niveles en suero del mimético en pacientes entre 5 picogramos y 500 nanogramos por mililitro,

preferiblemente entre 50 picogramos y 250 nanogramos, por ejemplo, entre 1 y 100 nanogramos por mililitro. Los niveles en suero se pueden medir mediante técnicas de radioinmunoensayo conocidas en la técnica. El médico tratante puede controlar la respuesta del paciente, y luego puede alterar la dosis de alguna manera para tener en cuenta el metabolismo y la respuesta individual del paciente. La liberación casi simultánea se logra mejor administrando todos los componentes de la presente divulgación como una única píldora o cápsula. Sin embargo, la divulgación también incluye, por ejemplo, dividir la cantidad requerida del mimético de la calcitonina entre dos o más comprimidos o cápsulas que se pueden administrar juntas de manera que juntas proporcionen la cantidad necesaria de todos los ingredientes. "Composición farmacéutica", como se usa en este documento incluye, pero no se limita a una dosificación completa apropiada para una administración particular a un paciente independientemente de si se recomiendan uno o más comprimidos o cápsulas (u otras formas de dosificación) en una administración dada.

Un mimético de la calcitonina de la presente divulgación se puede formular para administración oral usando los procedimientos empleados en los productos Unigene Enteripep®. Estos pueden incluir los procedimientos que se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 5,912,014, la Patente de los Estados Unidos No. 6,086,918, la Patente de los Estados Unidos No. 6,673,574, la Patente de los Estados Unidos No. 7,316,819, la Patente de los Estados Unidos No. 8,093,207, y la Publicación de los Estados Unidos No. 2009/0317462. En particular, puede incluir el uso de la conjugación del compuesto con un translocador de membrana tal como el dominio de transducción de proteínas de la proteína TAT del VIH, la coformulación con uno o más inhibidores de la proteasa y/o un agente reductor del pH que puede estar recubierto y/o un vehículo protector resistente a los ácidos y/o un potenciador de la absorción que puede ser un surfactante.

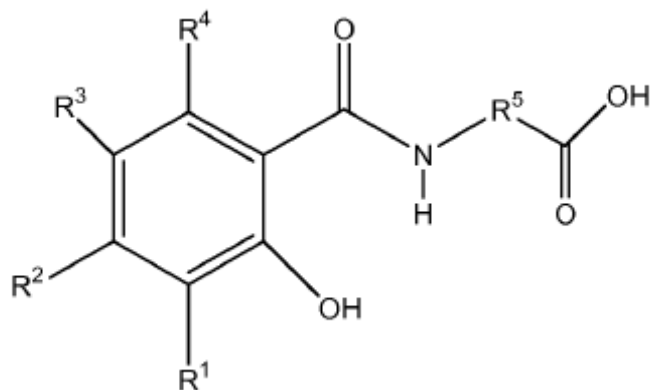
En una realización, un mimético de la calcitonina de la presente divulgación se formula preferiblemente para administración oral de una manera conocida en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2009/0317462. Una forma de dosificación oral preferida según la presente divulgación se establece en la tabla 5 a continuación:

Tabla 5 - componentes de una formulación de dosificación sólida

Agente activo o excipiente	Función
Un mimético de calcitonina seleccionado de una de SEQ ID NO: 1-8	Agente activo
Partículas de ácido cítrico recubiertas	Inhibidor de proteasa
Lauroilcarnitina	Potenciador de absorción
Polímero no iónico	Subcapa
Eudragit L30D-55	Capa entérica

En una realización, un mimético de la calcitonina de la presente divulgación se puede formular para administración enteral, especialmente oral, mediante la mezcla con un compuesto portador apropiado. Los compuestos portadores apropiados incluyen los descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 5,773,647 y la Patente de los Estados Unidos No. 5866536 y entre éstos, el 5-CNAC ácido (N- (5-clorosaliciloil) -8-aminocaprílico, comúnmente como su sal disódica) es particularmente eficaz. Otros portadores o agentes de administración preferidos son SNAD (sal sódica del ácido 10-(2-hidroxibenzamido) decanoico) y SNAC (sal sódica del ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil] amino) caprílico). En una realización, una composición farmacéutica de la presente divulgación comprende una cantidad eficaz de administración de portador tal como 5-CNAC, esto es, una cantidad suficiente para administrar el compuesto para el efecto deseado. En general, el portador tal como 5-CNAC está presente en una cantidad de 2.5% a 99.4% en peso, más preferiblemente desde 25% a 50% en peso de la composición total.

Además, el documento WO 00/059863 describe las sales disódicas de fórmula I



en la que

R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, -OH, -NR⁶R⁷, halógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;

5 R⁵ es un alquileo C₂-C₁₆ sustituido o no sustituido, alquilenilo C₂-C₁₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₁₂ (arileno) sustituido o no sustituido, o arilo (alquileo C₁-C₁₂) sustituido o no sustituido; y R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, oxígeno o alquilo C₁-C₄; e hidratos y solvatos de los mismos como particularmente eficaces para la administración oral de agentes activos, tales como calcitoninas, por ejemplo, calcitonina de salmón, y estos se pueden usar en la presente divulgación.

10 Las formulaciones entéricas preferidas que usan 5-CNAC opcionalmente micronizado pueden ser generalmente como se describe en WO2005/014031.

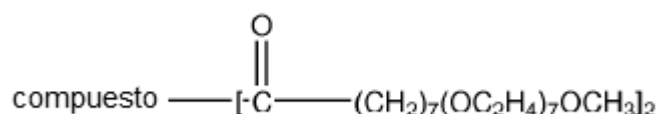
15 El compuesto se puede formular para administración oral usando los procedimientos empleados en el producto de capsitonina de Bone Medical Limited. Estos pueden incluir los procedimientos incorporados en las formulaciones de Axxcess. Más particularmente, el ingrediente activo puede estar encapsulado en una cápsula entérica capaz de resistir el tránsito a través del estómago. Este puede contener el compuesto activo junto con un potenciador de la absorción de alcohol aromático hidrófilo, por ejemplo, como se describe en el documento WO02/028436. De una manera conocida, el recubrimiento entérico se puede volver permeable de una manera sensible al pH, por ejemplo, a un pH de 3 a 7. El documento WO2004/091584 también describe procedimientos de formulación apropiados que usan potenciadores de la absorción de alcohol aromático.

20 El compuesto se puede formular usando los procedimientos observados en los productos Oramed, que pueden incluir la formulación con ácido graso omega-3 como se ve en el documento WO2007/029238 o como se describe en el documento US5,102,666.

Generalmente, se pueden usar las sales farmacéuticamente aceptables (especialmente sales mono o disodio), solvatos (por ejemplo, solvatos de alcohol) e hidratos de estos portadores o agentes de administración.

25 La administración oral de las composiciones farmacéuticas según la divulgación se puede llevar a cabo regularmente, por ejemplo, una o más veces diaria o semanalmente; intermitentemente, por ejemplo, irregularmente durante un día o una semana; o cíclicamente, por ejemplo, regularmente por un período de días o semanas seguido de un período sin administración. La forma de dosificación de las composiciones farmacéuticas descritas en este documento puede ser de cualquier forma conocida, por ejemplo, formas de dosificación líquidas o sólidas. Las formas de dosificación líquidas incluyen emulsiones en solución, suspensiones, jarabes y elixires. Además del compuesto activo y el portador tal como 5-CNAC, las formulaciones líquidas también pueden incluir excipientes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como agentes solubilizantes, por ejemplo, etanol; aceites tales como aceites de semilla de algodón, ricino y sésamo; agentes humectantes; agentes emulsionantes; agentes de suspensión; edulcorantes; saborizantes; y solventes tales como el agua. Las formas de dosificación sólidas incluyen cápsulas, cápsulas de gelatina blanda, comprimidos, comprimidos oblongos, polvos, gránulos u otras formas de dosificación sólidas orales, todas las cuales se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender adicionalmente aditivos en cantidades habitualmente empleadas que incluyen, pero no se limitan a, un ajustador de pH, un conservante, un aromatizante, un agente enmascarador del sabor, una fragancia, un humectante, un tónico, un colorante, un surfactante, un plastificante, un lubricante tal como estearato de magnesio, un auxiliar de flujo, un auxiliar de compresión, un solubilizante, un excipiente, un diluyente tal como celulosa microcristalina, por ejemplo Avicel PH 102
40 suministrado por FMC Corporation, o cualquier combinación de los mismos. Otros aditivos pueden incluir sales reguladoras de fosfato, ácido cítrico, glicoles y otros agentes dispersantes. La composición también puede incluir uno o

- más inhibidores de enzimas, tales como actinonina o epiactinonina y derivados de los mismos; aprotinina, Trasylol y el inhibidor de Bowman-Birk. Además, un inhibidor de transporte, esto es, una [rho]-glicoproteína tal como Ketoprofin, puede estar presente en las composiciones de la presente divulgación. Las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente divulgación se pueden preparar por procedimientos convencionales, por ejemplo, mezclando una mezcla del compuesto activo, el portador tal como 5-CNAC, y cualquier otro ingrediente, amasando, y llenando cápsulas o, en lugar de llenado en cápsulas, moldeado seguido de tableado adicional o moldeado por compresión para dar comprimidos. Además, se puede formar una dispersión sólida mediante procedimientos conocidos seguido de procesamiento adicional para formar un comprimido o cápsula. Preferiblemente, los ingredientes en las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se mezclan homogénea o uniformemente en toda la forma de dosificación sólida.
- Alternativamente, el compuesto activo se puede formular como un conjugado con dicho portador, que puede ser un oligómero como se describe en el documento US2003/0069170, por ejemplo



- Tales conjugados se pueden administrar en combinación con un ácido graso y una sal biliar como se describe allí.
- Se pueden usar conjugados con polietilenglicol (PEG), como se describe, por ejemplo, en Mansoor et al.
- Alternativamente, los compuestos activos se pueden mezclar con nitroso-N-acetil-D, L-penicilamina (SNAP) y solución de Carbopol o con solución de taurocolato y Carbapol para formar una emulsión mucoadhesiva.
- El compuesto activo se puede formular cargando en nanocápsulas de quitosano como se describe en Prego et al (optionally PEG modified as in Prego C, Torres D, Fernandez-Megia E, Novoa-Carballal R, Quinoá E, Alonso MJ.) o quitosano o nanopartículas de lípidos recubiertas con PEG como se describe en Garcia-Fuentes et al. Las nanopartículas de quitosano para este propósito se pueden modificar con iminotiolano como se describe en Guggi et al. Se pueden formular en emulsiones de agua/aceite/agua como se describe en Dogru et al. La biodisponibilidad de los compuestos activos se puede aumentar mediante el uso de taurodesoxicolato o lauroil carnitina como se describe en Sinko et al o en Song et al. Generalmente, las nanopartículas apropiadas como portadores se discuten en de la Fuente et al., y se pueden usar en la presente divulgación.
- Otras estrategias apropiadas para la formulación oral incluyen el uso de un sistema potenciador de la permeabilidad transitoria (TPE) como se describe en el documento WO2005/094785 de Chiasma Ltd. TPE utiliza una suspensión oleosa de partículas hidrófilas sólidas en un medio hidrófobo para proteger la molécula del fármaco de inactivación por el entorno gastrointestinal (GI) hostil y al mismo tiempo actúa en la pared GI para inducir la penetración de sus moléculas de fármaco de carga.
- Además, se incluye el uso de glutatión o compuestos que contienen numerosos grupos tiol como se describe en el documento US2008/0200563 para inhibir la acción de las bombas de eflujo en la membrana mucosa. Ejemplos prácticos de tales técnicas se describen también en Caliceti, P. Salmaso, S., Walker, G. and Bernkop-Schnürch, A. (2004) "Development and in vivo evaluation of an oral insulin-PEG delivery system". Eur. J. Pharm. Sci., 22, 315-323, in Guggi, D., Krauland, A.H., and Bernkop-Schnürch, A. (2003) 'Systemic peptide delivery via the stomach: in vivo evaluation of an oral dosage form for salmon calcitonin'. J. Control. Rel. 92, 125-135, and in Bernkop-Schnürch, A., Pinter, Y., Guggi, D., Kahlbacher, H., Schoffmann, G., Schuh, M., Schmerold, I., Del Curto, M.D., D'Antonio, M., Esposito, P. and Huck, Ch. (2005) "The use of thiolated polymers as carrier matrix in oral peptide delivery" - Proof of concept. J. Control. Release, 106, 26-33.
- El compuesto activo se puede formular en microesferas sin costuras como se describe en el documento WO2004/084870 en el que el ingrediente farmacéutico activo se solubiliza como una emulsión, microemulsión o suspensión formulada en miniesferas; y recubierto de forma variable mediante tecnologías de recubrimiento convencionales o novedosas. El resultado es un fármaco encapsulado en forma "pre-solubilizada" que cuando se administra por vía oral proporciona una liberación predeterminada o sostenida predeterminada del fármaco activo a lugares específicos y a velocidades específicas a lo largo del tracto gastrointestinal. En esencia, la presolubilización del fármaco aumenta la predictibilidad de su perfil cinético al mismo tiempo que mejora la permeabilidad y la estabilidad del fármaco.
- Se pueden emplear nanocápsulas recubiertas de quitosano como se describe en el documento US2009/0074824. La molécula activa administrada con esta tecnología está protegida dentro de las nanocápsulas ya que son estables frente

a la acción del fluido gástrico. Además, las propiedades mucoadhesivas del sistema aumentan el tiempo de adhesión a las paredes del intestino (se ha verificado que hay un retraso en el tránsito gastrointestinal de estos sistemas) lo que facilita una absorción más efectiva de la molécula activa.

5 Se pueden usar los procedimientos desarrollados por TSRI Inc. Estos incluyen la tecnología de solubilización hidrófila (HST) en la que la gelatina, un extracto de colágeno derivado naturalmente que lleva cargas positivas y negativas, recubre las partículas del ingrediente activo contenido en las micelas de lecitina y evita su agregación o aglutinación. Esto da como resultado una humectabilidad mejorada de partículas de fármaco hidrófobas a través de interacciones polares. Además, la lecitina anfifílica reduce la tensión superficial entre el fluido de disolución y la superficie de la partícula.

10 El ingrediente activo se puede formular con cucurbiturilos como excipientes.

Alternativamente, se puede emplear la tecnología GIPET de Merrion Pharmaceuticals para producir comprimidos con recubrimiento entérico que contienen el ingrediente activo con un potenciador de la absorción que puede ser un ácido graso de cadena media o un derivado de ácido graso de cadena media como se describe en el documento US2007/0238707 o péptido que transloca la membrana como se describe en el documento US7268214.

15 Se puede emplear tecnología GIRESTM que consiste en una forma de dosificación de liberación controlada dentro de una bolsa inflable, que se coloca en una cápsula de fármaco para administración oral. Tras la disolución de la cápsula, un sistema generador de gas infla la bolsa en el estómago. En ensayos clínicos, se ha demostrado que la bolsa se retuvo en el estómago durante 16-24 horas.

20 Alternativamente, el activo se puede conjugar con un modificador protector que le permite resistir la degradación enzimática en el estómago y facilitar su absorción. El activo se puede conjugar covalentemente con un derivado de glicolípidos de metoxi polietilenglicol monodisperso, de cadena corta que se cristaliza y se liofiliza en el ingrediente farmacéutico activo seco después de la purificación. Dichos procedimientos se describen en el documento US5438040 y en www.biocon.com.

25 También se puede emplear una vesícula dirigida al hígado (HDV) para administración activa. Un HDV puede consistir en liposomas (≤ 150 nm de diámetro) que encapsulan el activo, que también contiene una molécula dirigida a hepatocitos en su bicapa lipídica. La molécula de direccionamiento dirige el suministro del activo encapsulado a las células hepáticas y, por lo tanto, se requieren cantidades relativamente pequeñas de activo para el efecto. Tal tecnología se describe en el documento US2009/0087479 y en www.diasome.com.

30 El activo se puede incorporar en una composición que contiene adicionalmente un medio hidrófilo sustancialmente no acuoso que comprende un alcohol y un cosolvente, en asociación con un glicérido parcial de cadena media, opcionalmente en mezcla con una especie de PEG de cadena larga como se describe en el documento US2002/0115592 en relación con la insulina.

Alternativamente, se pueden usar parches intestinales como se describe en Shen Z, Mitragotri S, Pharm Res. 2002 Apr;19(4):391-5 "Intestinal patches for oral drug delivery".

35 El activo se puede incorporar en una matriz erosionable formada a partir de un hidrogel mezclado con un polímero hidrófobo como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 7189414.

Los niveles de dosificación oral apropiados para seres humanos adultos que se van a tratar pueden estar en el intervalo de 0.05 a 5 mg, preferiblemente de aproximadamente 0.1 a 2.5 mg.

40 La frecuencia del tratamiento de dosificación de los pacientes puede ser de 1 a 6 veces al día, por ejemplo, de dos a cuatro veces al día. El tratamiento se mantendrá deseablemente durante un período prolongado de al menos 6 semanas, preferiblemente al menos 6 meses, preferiblemente al menos un año, y opcionalmente de por vida.

45 Los tratamientos combinados para afecciones relevantes se pueden llevar a cabo usando una composición según la presente divulgación y administración separada de uno o más agentes terapéuticos diferentes. Alternativamente, la composición según la presente divulgación puede incorporar uno o más agentes terapéuticos diferentes para la administración combinada.

50 Las terapias de combinación según la presente divulgación incluyen combinaciones de un compuesto activo como se describe con insulina, GLP-2, GLP-1, GIP o amilina, o generalmente con otros antidiabéticos. De este modo, las terapias de combinación, incluidas las coformulaciones, se pueden realizar con sensibilizadores a la insulina, incluidas biguanidas tales como metformina, buformina y fenformina, TZD (PPAR) tales como balaglitazona, pioglitazona, rivoglitazona, rosiglitazona y troglitazona, agonistas PPAR duales tales como Aleglitazar, Muraglitazar y Tesaglitazar, o

- secretagogos que incluyen sulfonilureas tales como carbutamida, cloropropamida, gliclazida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, glibenclamida, gliburida, gliquidona, glicopiramida y glimepirida, meglitinidas/glinidas (K+) tales como nateglinida, repaglinida y mitiglinida, análogos de GLP-1 tales como exenatida, liraglutida y albiglutida, inhibidores de DPP-4 tal como alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina y vildagliptina, análogos de insulina o formulaciones especiales tales como Insulina lispro (acción rápida), Insulin aspart, Insulina glulisine, (acción prolongada) Insulina glargina, Insulin detemir, insulina inhalable - Exubra e insulina NPH, y otros incluyendo inhibidores de alfa-glucosidasa tales como Acarbose, Miglitol y Voglibose, análogos de amilina tales como Pramlintide, inhibidores de SGLT2 tales como dapagliflozina, remogliflozina y sergliflozina, así como misceláneos incluyendo Benfluorex y Tolrestat.
- Las combinaciones adicionales incluyen coadministración o coformulación con leptinas. La resistencia a la leptina es un componente bien establecido de la diabetes tipo 2; sin embargo, las inyecciones de leptina hasta ahora no han mejorado con esta condición. En contraste, hay evidencia que apoya que la amilina y, por lo tanto, las moléculas con capacidades similares a la amilina, como los miméticos de la calcitonina del salmón, son capaces de mejorar la sensibilidad a la leptina. La combinación de amilina/leptina ha demostrado un efecto sinérgico sobre el peso corporal y la ingesta de alimentos, y también resistencia a la insulina [Kusakabe T et al].
- Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la divulgación, y no se debe interpretar que limitan de ninguna manera el alcance de la divulgación como se define en las reivindicaciones que siguen a continuación. Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos habituales en el arte una descripción y divulgación completas de cómo hacer y usar las realizaciones descritas, y no están destinados a limitar el alcance de la presente divulgación ni están destinados a representar que los experimentos a continuación son todos o los únicos experimentos realizados. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio en peso, la temperatura es en grados centígrados y la presión está en o cerca de la atmosférica.
- Los resultados se muestran en los dibujos adjuntos, de la siguiente manera:
- Figura 1: Datos brutos que muestran la actividad de los KBP de la tabla 3 en el CTR cabeza a cabeza con sCT y UGP302/KBP-042 en diferentes puntos de tiempo.
- Figura 2: Activación del CTR en función del tiempo, mediante concentraciones fijas de los diferentes ligandos.
- Figura 3: Activación de dosis respuesta del AMY-R para los diferentes ligandos cuando se agrega a una línea celular que expresa el AMY-R.
- Figura 4: Unión competitiva de compuestos probados en células que expresan CTR (panel izquierdo) y AMY-R (panel derecho), con figuras de pIC50 en la tabla.
- Figura 5: activación por dosis-respuesta del CGRP-R para los diferentes ligandos.
- Figura 6: El efecto de una dosis única de KBP-056 en la ingesta de alimentos, peso corporal y PPG.
- Figura 7: El efecto de tres semanas de tratamiento con UGP302/KBP-042, KBP-023, KBP-056 y KBP.088 en FPG y HbA1c.
- Figura 8: El efecto de los compuestos KBP sobre la reabsorción de colágeno tipo I, panel superior, y sobre la reabsorción del colágeno tipo II, panel inferior.
- La figura 9 muestra los resultados obtenidos en el ejemplo 7 de una comparación entre los efectos de los compuestos KBP-088 y KBP-089 en la ingesta de alimentos en ratas obesas.
- La figura 10 muestra medidas de ingestión de alimentos a corto plazo obtenidas en el ejemplo 7 en una comparación entre el péptido KBP-089 de la invención y el péptido KBP-042 conocido.
- La figura 11 muestra mediciones de ingesta de alimentos a largo plazo (panel superior) y cambio de peso corporal (panel inferior) para estos péptidos.
- Las figuras 12A-12F muestran otros resultados obtenidos en el ejemplo 1, para la inducción de cAMP por acción sobre el receptor de calcitonina (Figuras 12A, B y E) y sobre el receptor de amilina (Figuras D y E) y muestran otros resultados obtenidos en el ejemplo 7 en las mediciones de ingesta de alimentos (Figura 12F).

Ejemplos

En los siguientes ejemplos, se emplearon los siguientes materiales y procedimientos.

Células y líneas celulares

Las siguientes líneas celulares que expresan los receptores de calcitonina, amilina y CGRP se compraron y cultivaron según las instrucciones del fabricante.

- 5 1. Receptor de Calcitonina (CTR): U2OS-CALCR de DiscoverX (No. de Cat.: 93-0566C3).
2. Receptor de amilina (AMY-R): CHO-K1 CALCR + RAMP3 de DiscoverX (No. de Cat.: 93-0268C2).
3. Receptor CGRP (CGRP-R): CHO-K1 CALCRL + RAMP1 de DiscoverX (No. de Cat.: 93-0269C2).

En bioensayos independientes, se trataron células CTR, AMY-R y CGRP-R durante los puntos de tiempo indicados con dosis crecientes de sCT, UGP-302/KBP-042 o los KBP identificados en la tabla 3 (0, 0.001, 0.01, 0.1, 1, 10, y 100 nM).

10 Ejemplo 1: Ensayo de β -arrestina

Los ensayos GPCR de β -arrestina PathHunter son ensayos funcionales de células completas que miden directamente la capacidad de un ligando para activar un GPCR al detectar la interacción de β -arrestina con el GPCR activado. Debido a que el reclutamiento de arrestina es independiente de la señalización de la proteína G, estos ensayos ofrecen una plataforma potente y universal de selección y generación de perfiles que se puede utilizar para prácticamente cualquier receptor acoplado a Gi-, Gs o Gq.

15

En este sistema, el GPCR se fusiona en el marco con el pequeño fragmento de enzima ProLink™ y se coexpresa en células que expresan establemente una proteína de fusión de β -arrestina y el mutante de delección N-terminal más grande de β -gal (llamado aceptador de enzima o EA). La activación del GPCR estimula la unión de β -arrestina al GPCR marcado con ProLink y fuerza la complementación de los dos fragmentos de enzima, dando como resultado la formación de una enzima β -gal activa. Esta interacción conduce a un aumento en la actividad de la enzima que se puede medir usando reactivos de detección quimioluminiscentes PathHunter®.

20

El ensayo se realizó en placas blancas de 384 pocillos (Greiner Bio-One, 784080). Las células se sembraron 2500 células por pocillo en 10 μ l de medio específico del tipo celular el día antes del experimento. Para cuantificar el reclutamiento de β -arrestina mediado por GPCR, se utilizó el kit de detección PathHunter™ (93-0001, DiscoverX) y el ensayo se realizó según las instrucciones del fabricante.

25

Los resultados se observan en las figuras 1, 2 y 3. Como se ve en la figura 1, los péptidos son bastante similares en actividad; sin embargo, al aumentar el tiempo, KBP-056 muestra una capacidad superior para activar y mantener la activación del CTR. Esto se ilustra aún mejor en la figura 2, donde los ligandos individuales se trazan a una concentración dada y en función del tiempo. En este documento es evidente que KBP-056 es superior a los otros péptidos en términos de activación del receptor de calcitonina.

30

Otro rasgo importante de esta clase de moléculas es la capacidad de activar el receptor de amilina AMY-R, y como se ve en la figura 3, los KBP son completamente capaces de activar este receptor, y KBP-088 es más potente que el agonista de AMY-R clásico sCT.

En un subconjunto de las figuras, el ensayo de beta-arrestina se usó para evaluar la activación del receptor prolongada. Esto se hizo usando el receptor de calcitonina (CTR): U2OS-CALCR de la línea celular DiscoverX (No. de Cat.: 93-0566C3) y, a diferencia de la salida clásica de 3 horas, se llevó a cabo una acumulación de beta-arrestina durante 24, 48 y 72 horas y luego se analiza.

35

Los péptidos para su uso en la invención se clasificaron en términos de su capacidad para activar el CTR y AMY-R in vitro en orden decreciente, de la siguiente manera:

Intervención	4h	24h	48h	RANK (4h)	RANK (24h)	RANK (48h)
KBP-089	1,8	0,7	5,4	+	+	+
KBP-021	2,1	0,6	6,9	+	+	+
KBP-019	1,3	0,2	11,8	+	+	+

KBP-088	1,9	0,4	11,4	+	+	+
KBP-042*	2,2	1,2	14,3	+	+	0
nf-hCT*	2,7	15,9	15,9	+	0	0
Vehículo*	8,5	16,6	19,3	0	0	0
*Comparativo						

Ejemplo 2: unión competitiva del ligando

En este ejemplo, se demuestran las capacidades relativas de los compuestos de ensayo para unir los receptores de calcitonina y amilina. En correspondencia con los experimentos de inducción de beta-arrestina, se realizaron experimentos de unión competitiva del ligando usando las células que expresan el CTR y el AMY-R. Al estudiar la unión del ligando a las células, se sembraron 15.000 células del CTR o AMY-R en placas de 96 pocillos y las células se trataron con sCT conjugado con ¹²⁵I 0.1 nM con o sin la presencia de KBP sin marcar en dosis crecientes durante 60 min a 37 °C. Después de la incubación, se retiró el sobrenadante y las células se lavaron dos veces en 200 µl de PBS. Las células se lisaron usando solución reguladora RIPA≠ (NaCl M 30 mM, Tris-HCl 50 mM, EDTA 5 mM, ácido desoxicólico al 1%, SDS al 10%, comprimido mini inhibidor de proteasa (1 comprimido: 10 ml)) y también se recogieron lisados para la medición en un contador γ.

Los resultados se muestran en la figura 4. En primer lugar, encontramos que todos los ligandos se unen potentemente a ambos receptores; sin embargo, en términos de afinidad, KBP-088 fue mejor que los otros ligandos, particularmente en AMY-R.

Ejemplo 3: reclutamiento de β-arrestina probado en el receptor CGRP

Como se ha demostrado que los péptidos con la capacidad de activar el receptor de amilina activan el CGRP-R, un efecto que puede ser perjudicial para el efecto global de los compuestos, se evaluó si los KBP activaron el receptor de CGRP. Como se ve en la figura 5, a diferencia de la calcitonina de salmón, ninguno de los compuestos de KBP activó el CGRP-R.

Ejemplo 4: Prueba de actividad in vivo en peso corporal.

Para asegurar la actividad in vivo de esta clase de péptidos, se realizó una prueba aguda de la capacidad de KBP-056 para reducir la ingesta de alimentos, el peso corporal y la glucosa postprandial en comparación con UGP302/KBP-042. Ratas macho Sprague-Dawley fueron alimentadas con una dieta alta en grasas durante 8 semanas para inducir la obesidad, y luego fueron expuestas a una sola dosis subcutánea de 5 µg/kg de KBP-056, UGP302/KBP-042 o vehículo (solución salina) (5 ratas por grupo), y se evaluó el efecto sobre la ingesta de alimentos, el peso corporal y la glucosa en sangre. Se recolectó sangre de la vena de la cola después de 18 horas de dosificación. Los niveles de glucosa en sangre total se determinaron con un medidor de glucosa en sangre ACCU-CHEK® Avia (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Suiza).

Como se ve en la figura 6, KBP-056 redujo fuertemente la ingesta de alimentos durante un período de 18 horas, que también se manifiesta en una pérdida de peso significativa. Curiosamente, la pérdida de peso parece exceder la causada por UGP302/KBP-042. Finalmente, se observó una reducción importante en los niveles de glucosa posprandiales, confirmando por consiguiente que esta nueva clase de péptidos muestra una actividad in vivo sustancial.

Ejemplo 5: prueba de actividad in vivo de glucosa en plasma en ayunas y HbA1c

Para evaluar los efectos de los péptidos en relación con la regulación de los niveles de glucosa en sangre, las ratas macho ZDF, que son el modelo estándar de diabetes tipo 2, se trataron durante 3 semanas con los 3 KBP más prometedores (023, 056 y 088) y un comparador activo (UGP302/KBP-042). Se obtuvieron ratas macho ZDF (fa/fa) a la edad de 7 semanas de Charles River Laboratories (Kisslegg, Deutschland). Todos los animales fueron alojados en la instalación de animales en Nordic Bioscience con una temperatura constante (21-23 °C) y humedad relativa (55-65%) en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h con acceso libre a comida para ratas Purina 5008 (Brogaarden, Lyngø, Dinamarca) y agua del grifo. A la edad de 8 semanas, los animales fueron aleatorizados en cinco grupos de 8 ratas cada uno basado en glucosa en sangre en ayunas y peso corporal (Vehículo (solución salina), 5 µg/kg/día de UGP302/KBP-042, 5 µg/kg/día de KBP-023, 5 µg/kg/día de KBP-056 y 5 µg/kg/día de KBP-088) y la dosificación se realizó por vía

subcutánea una vez al día. Los animales se trataron durante un total de 3 semanas para evaluar el efecto de los péptidos sobre la glucosa en sangre en ayunas. La glucosa en sangre se controló usando el sistema de control Accu-Check® Avia (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Switzerland) y niveles de HbA1c mediante the DCA Vantage™ Analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL).

- 5 Se evaluaron glucosa en sangre en ayunas y HbA1c después de tres semanas, y como se ve en la figura 7, tanto KBP-056 como KBP-088 fueron altamente activos con respecto a la reducción de FPG y HbA1c, y curiosamente parecieron superiores a UGP302/KBP-042, lo que indica que las sustituciones de aminoácidos mejoran la eficacia, como también se ve en los datos in vitro.

Ejemplo 6: El efecto de KBP-056 sobre la resorción ósea y la degradación del cartílago.

- 10 A la vista de la relación entre los KBP y las diferentes calcitoninas, y los bien conocidos efectos protectores de hueso y cartílago de la calcitonina de salmón, los efectos de KBP-056 sobre la resorción ósea (medida por CTX-I) y la degradación del cartílago (Evaluada por CTX-II) se analizaron en ratas macho en HFD. Como se ve en la figura 8, la dosis de KBP-056 y el tiempo de forma independiente redujeron tanto CTX-I como CTX-II, alcanzándose la inhibición máxima tres horas después de la dosificación y a dosis superiores a 1 µg/kg/día. Esto confirmó que los KBP mantienen sus efectos beneficiosos sobre los huesos y el cartílago a pesar de los cambios en los aminoácidos. Además, en función de su superioridad en otras pruebas, se espera que estos efectos sean superiores también.

Ejemplo 7: efecto comparativo de KBP 088 y KBP 089 en la ingesta de alimentos en ratas obesas.

- 20 Las ratas se alimentaron con una dieta alta en grasas durante 14 semanas antes del experimento para inducir la obesidad. Luego se aleatorizaron en 7 grupos (vehículo (0.9% de NaCl), KBP-089 (dosis: 1.25, 2.5, 5µg/kg) y KBP-088 (dosis: 1.25, 2.5, 5µg/kg). Se dejaron en ayunas durante la noche y luego se trataron con una dosis única de péptido o vehículo por la mañana con administración subcutánea. La ingesta de alimentos se controló en los siguientes intervalos (0-4 horas, 4-24 horas y 24-48 horas). Como se ve en la figura 9, ambos KBP-088 y KBP-089 condujeron a una reducción en la ingesta de alimentos dentro del intervalo de 4 horas, y el efecto se mantuvo a 24 horas. En el intervalo entre 24 y 48 horas, solo KBP-089 condujo a una reducción en la ingesta de alimentos lo que indica que esta molécula es superior a KBP-088.

En la figura 12F, se muestran los resultados de pruebas similares para una gama más amplia de péptidos según la invención.

- 30 Se llevaron a cabo otros estudios similares durante diferentes períodos de tiempo y con diferentes péptidos y los resultados se observan en la figura 10 y la figura 11. La capacidad de KBP089 para suprimir la ingesta de alimentos durante 72 horas se comparó con la de KBP042 como control y los resultados se ven en la figura 10.

Para investigar adicionalmente la potencia de KBP-089 frente a KBP-042 se dosificaron ratas obesas con 2.5 µg/kg/día administrados como inyección subcutánea de KBP-089 o KBP-042 y luego dos grupos de control, un vehículo y un grupo de restricción calórica, en el que la ingesta de alimentos se combinó con la ingesta de alimentos del grupo KBP-089 para arrojar luz sobre si se podían observar efectos independientes de la ingesta de alimentos.

- 35 En la figura 11; el efecto de los péptidos en la ingesta de alimentos y el peso corporal durante el período de tratamiento de ocho semanas se muestra en los paneles superior e inferior, respectivamente. Como puede verse, ambos péptidos reducen la ingesta de alimentos al principio como se esperaba, después de lo cual el efecto se reduce y la ingesta de alimentos se normaliza gradualmente. El efecto sobre el peso corporal se muestra en la figura 11, panel inferior, donde se ve claramente que ambos péptidos causan una pérdida de peso sustancial; sin embargo, la pérdida de peso introducida por KBP-089 es mayor que la introducida por KBP-042 que muestra superioridad. Además, al comparar KBP-089 con el grupo de control restringido en calorías (alimentado en paralelo), que ha recibido exactamente la misma cantidad de alimento que el grupo KBP-089 durante el período de estudio, está claro que la reducción de peso no solo está mediada por una restricción de la ingesta de alimentos, sino también por otros efectos.

- 45 En esta especificación, a menos que se indique expresamente lo contrario, la palabra "o" se usa en el sentido de un operador que devuelve un valor verdadero cuando se cumplen ya sea una o ambas de las condiciones establecidas, en oposición al operador "exclusivo o" que requiere que solo se cumpla una de las condiciones. La palabra "que comprende" se usa en el sentido de "incluir" en lugar de significar "que consiste en".

Listado de secuencias

<110> KeyBioscience AG

- 50 <120> Miméticos de calcitonina para el tratamiento de enfermedades y trastornos

<130> PJS/P18961WO
 <150> GB1320112.4
 <151> 2013-11-14
 <150> GB1414706.0
 5 <151> 2014-08-19
 <160> 80
 <170> BiSSAP 1.2
 <210> 1
 <211> 32
 10 <212> PRT
 <213> Salmo sp.
 <220>
 <223> calcitonina
 <220>
 15 <221> MOD_RES
 <222> 32
 <223> Amidación
 <400> 1

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	Gly	Thr	Pro
			20					25					30		

20 <210> 2
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Anguilla sp.
 <220>
 25 <223> Calcitonina
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 32
 <223> Amidación
 30 <400> 2

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	Asp	Val	Gly	Ala	Gly	Thr	Pro
			20					25					30		

<210> 3

<211> 32

<212> PRT

5 <213> Gallus sp.

<220>

<223> Calcitonina

<220>

<221> MOD_RES

10 <222> 32

<223> Amidación

<400> 3

Cys	Ala	Ser	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	Asp	Val	Gly	Ala	Gly	Thr	Pro
			20					25					30		

<210> 4

15 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

20 <220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Acetilación

<220>

25 <221> SITE

<222> 32

<223> Amidación

<400> 4

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	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 5

<211> 32

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<220>

<221> SITE

10 <222> 15

<223> Xaa es Asp o Glu

<220>

<221> SITE

<222> 22

15 <223> Xaa es Phe o Tyr

<400> 5

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Xaa	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Xaa	Pro	Arg	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 6

<211> 32

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<220>

25 <221> SITE

<222> 15

<223> Xaa es Asp o Glu

<220>

<221> SITE

<222> 22

<223> Xaa es Phe o Tyr

5 <400> 6

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Lys	Leu	Thr	Gln	Xaa	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Thr	Xaa	Pro	Arg	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 7

<211> 32

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<220>

<221> SITE

15 <222> 15

<223> Xaa es Asp o Glu

<220>

<221> SITE

<222> 22

20 <223> Xaa es Phe o Tyr

<400> 7

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Lys	Leu	Ser	Gln	Xaa	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Thr	Xaa	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 8

<211> 32

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<220>
 <221> SITE
 <222> 15
 <223> Xaa es Asp o Glu

5 <220>
 <221> SITE
 <222> 22
 <223> Xaa es Phe o Tyr

<220>
 10 <221> SITE
 <222> 21
 <223> Thr o Ser

<220>
 <221> SITE
 15 <222> 32
 <223> Pro o Tyr

<400> 8

Cys	Ser	Asn	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Xaa	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Xaa	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 9

20 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Mimético de calcitonina

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 1
 <223> Acetilación

<220>
 30 <221> MOD_RES

<222> 32

<223> Amidación

<400> 9

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Phe	Pro	Arg	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

5 <210> 10

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Mimético de calcitonina

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> Acetilación

15 <220>

<221> MOD_RES

<222> 32

<223> Amidación

<400> 10

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Lys	Leu	Thr	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Thr	Phe	Pro	Arg	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

20

<210> 11

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Mimético de calcitonina

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> Acetilación

<220>

<221> MOD_RES

5 <222> 32

<223> Amidación

<400> 11

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Lys	Leu	Ser	Gln	Asp	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Thr	Phe	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 12

10 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

15 <220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> Acetilación

<220>

20 <221> MOD_RES

<222> 32

<223> Amidación

<400> 12

Cys	Ser	Asn	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Phe	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

25 <210> 13

<211> 32

<212> PRT

<213> Mus sp.

<220>

<223> Calcitonina

<220>

<221> MOD_RES

<222> 32

5 <223> Amidación

<400> 13

```

Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Leu
1      5      10
Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Ser Ile Gly Val Glu Ala Pro
20      25      30
    
```

<210> 14

<211> 32

10 <212> PRT

<213> Rattus sp.

<220>

<223> Calcitonina

<220>

15 <221> MOD_RES

<222> 32

<223> Amidación

<400> 14

```

Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Leu
1      5      10
Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Ser Ile Gly Val Gly Ala Pro
20      25      30
    
```

20 <210> 15

<211> 32

<212> PRT

<213> Equus sp.

<220>

25 <223> Calcitonina

<220>

<221> MOD_RES

<222> 32

ES 2 660 788 T3

<223> Amidación

<400> 15

Cys	Ser	Asn	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Thr	Tyr	Thr	Gln	Asp	Leu
1				5					10					15	
Asn	Lys	Phe	His	Thr	Phe	Pro	Gln	Thr	Ala	Ile	Gly	Val	Gly	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 16

5 <211> 32

<212> PRT

<213> Canis sp.

<220>

<223> Variante de calcitonina 1

10 <220>

<221> MOD_RES

<222> 32

<223> Amidación

<400> 16

Cys	Ser	Asn	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Thr	Tyr	Ser	Lys	Asp	Leu
1				5					10					15	
Asn	Asn	Phe	His	Thr	Phe	Ser	Gly	Ile	Gly	Phe	Gly	Ala	Glu	Thr	Pro
			20					25					30		

15

<210> 17

<211> 32

<212> PRT

<213> Canis sp.

20 <220>

<223> Variante 2

<220>

<221> MOD_RES

<222> 32

25 <223> Amidación

<400> 17

Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Leu
 1 5 10 15
 Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Ala Ile Gly Val Gly Ala Pro
 20 25 30

<210> 18

<211> 32

<212> PRT

5 <213> Sus sp.

<220>

<223> Calcitonina

<220>

<221> MOD_RES

10 <222> 32

<223> Amidación

<400> 18

Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Ser Ala Tyr Trp Arg Asn Leu
 1 5 10 15
 Asn Asn Phe His Arg Phe Ser Gly Met Gly Phe Gly Pro Glu Thr Pro
 20 25 30

<210> 19

15 <211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Calcitonina

20 <220>

<221> MOD_RES

<222> 32

<223> Amidación

<400> 19

Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Phe
 1 5 10 15
 Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Ala Ile Gly Val Gly Ala Pro
 20 25 30

25

<210> 20

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Mimético de calcitonina

<400> 20

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Phe	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Tyr
			20					25					30		

<210> 21

<211> 32

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 21

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Lys	Leu	Thr	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Thr	Phe	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Tyr
			20					25					30		

15

<210> 22

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 22

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Lys	Leu	Ser	Gln	Asp	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Thr	Phe	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Tyr
			20					25					30		

<210> 23

25 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

5 <400> 23

Cys	Ser	Asn	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Phe	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Tyr
			20					25					30		

<210> 24

<211> 32

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 24

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Phe	Pro	Arg	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Tyr
			20					25					30		

15 <210> 25

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Mimético de calcitonina

<400> 25

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Lys	Leu	Thr	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Thr	Phe	Pro	Arg	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Tyr
			20					25					30		

<210> 26

<211> 32

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 26

```

Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1          5          10          15
His Arg Leu Gln Thr Phe Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
          20          25          30
    
```

5 <210> 27

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Mimético de calcitonina

<400> 27

```

Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Lys Leu Thr Gln Glu Leu
1          5          10          15
His Lys Leu Gln Thr Phe Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
          20          25          30
    
```

<210> 28

<211> 32

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 28

```

Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1          5          10          15
His Arg Leu Gln Thr Phe Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
          20          25          30
    
```

20 <210> 29

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 29

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Lys	Leu	Thr	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Thr	Phe	Pro	Arg	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 30

<211> 32

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 30

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Lys	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Thr	Phe	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

10

<210> 31

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 31

Cys	Ser	Asn	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Phe	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 32

20 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

25 <400> 32

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Tyr	Pro	Arg	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 33

<211> 32

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 33

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Lys	Leu	Thr	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Thr	Tyr	Pro	Arg	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

10 <210> 34

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Mimético de calcitonina

<400> 34

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Lys	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Thr	Tyr	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 35

<211> 32

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 35

Cys	Ser	Asn	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Tyr	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 36

<211> 32

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 36

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Asp	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Phe	Pro	Arg	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

10 <210> 37

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Mimético de calcitonina

<400> 37

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Lys	Leu	Thr	Gln	Asp	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Thr	Phe	Pro	Arg	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 38

<211> 32

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 38

```

Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Asp Leu
1      5      10
His Lys Leu Gln Thr Phe Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
      20      25      30

```

<210> 39

<211> 32

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 39

```

Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1      5      10
His Arg Leu Gln Thr Phe Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
      20      25      30

```

10 <210> 40

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Mimético de calcitonina

<400> 40

```

Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1      5      10
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
      20      25      30

```

<210> 41

<211> 32

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 41

ES 2 660 788 T3

Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Lys Leu Thr Gln Asp Leu
 1 5 10 15
 His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro

20

25

30

<210> 42

<211> 32

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 42

Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Asp Leu
 1 5 10 15
 His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
 20 25 30

10 <210> 43

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Mimético de calcitonina

<400> 43

Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
 1 5 10 15
 His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
 20 25 30

<210> 44

<211> 32

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<220>

25 <221> SITE

<222> 1

<223> Acetilación

<220>

<221> SITE

5 <222> 32

<223> Amidación

<400> 44

Cys	Ser	Asn	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Asp	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Tyr	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 45

10 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

15 <220>

<221> SITE

<222> 15

<223> Xaa es Asp o Glu

<220>

20 <221> SITE

<222> 22

<223> Xaa es Phe o Tyr

<400> 45

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Xaa	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Xaa	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Tyr
			20					25					30		

25 <210> 46

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<220>

<221> SITE

5 <222> 15

<223> Xaa es Asp o Glu

<220>

<221> SITE

<222> 22

10 <223> Xaa es Phe o Tyr

<400> 46

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Lys	Leu	Thr	Gln	Xaa	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Thr	Xaa	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Tyr
			20					25					30		

<210> 47

<211> 32

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<220>

20 <221> SITE

<222> 15

<223> Xaa es Asp o Glu

<220>

<221> SITE

25 <222> 22

<223> Xaa es Phe o Tyr

<400> 47

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Lys	Leu	Ser	Gln	Xaa	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Thr	Xaa	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Tyr
			20					25					30		

<210> 48
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Mimético de calcitonina
 <220>
 <221> SITE
 <222> 15
 10 <223> Xaa es Asp o Glu
 <220>
 <221> SITE
 <222> 22
 <223> Xaa es Phe o Tyr
 15 <400> 48

Cys	Ser	Asn	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Xaa	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Xaa	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Tyr
			20					25					30		

<210> 49
 <211> 32
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Mimético de calcitonina
 <220>
 <221> SITE
 25 <222> 15
 <223> Xaa es Asp o Glu
 <220>
 <221> SITE
 <222> 22
 30 <223> Xaa es Phe o Tyr

ES 2 660 788 T3

<400> 49

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Xaa	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Xaa	Pro	Arg	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Tyr
			20					25					30		

<210> 50

<211> 32

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<220>

10 <221> SITE

<222> 15

<223> Xaa es Asp o Glu

<220>

<221> SITE

15 <222> 22

<223> Xaa es Phe o Tyr

<400> 50

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Lys	Leu	Thr	Gln	Xaa	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Thr	Xaa	Pro	Arg	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Tyr
			20					25					30		

<210> 51

20 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

25 <220>

<221> SITE

<222> 15

<223> Xaa es Asp o Glu

<220>

<221> SITE

<222> 22

<223> Xaa es Phe o Tyr

5 <400> 51

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Xaa	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Xaa	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 52

<211> 32

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<220>

<221> SITE

15 <222> 15

<223> Xaa es Asp o Glu

<220>

<221> SITE

<222> 22

20 <223> Xaa es Phe o Tyr

<400> 52

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Lys	Leu	Thr	Gln	Xaa	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Thr	Xaa	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 53

<211> 32

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<220>
<221> SITE
<222> 8
<223> Val o Met
5 <220>
<221> SITE
<222> 11
<220>
<221> SITE
10 <222> 15
<223> Asp o Glu
<220>
<221> SITE
<222> 18
15 <223> Lys o Arg
<220>
<221> SITE
<222> 21
<223> Ser o Thr
20 <220>
<221> SITE
<222> 22
<223> Phe o Tyr
<220>
25 <221> SITE
<222> 24
<223> Lys o Arg
<220>
<221> SITE
30 <222> 32
<223> Pro o Tyr
<400> 53

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Xaa	Leu	Gly	Xaa	Leu	Ser	Gln	Xaa	Leu
1				5					10					15	
His	Xaa	Leu	Gln	Xaa	Xaa	Pro	Xaa	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Xaa
			20					25					30		

<210> 54

<211> 32

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<220>

<221> SITE

10 <222> 15

<223> Asp o Glu

<220>

<221> SITE

<222> 22

15 <223> Phe o Tyr

<400> 54

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Xaa	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Xaa	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 55

<211> 32

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<220>

25 <221> SITE

<222> 15

<223> Asp o Glu

<220>

<221> SITE

<222> 22

<223> Phe o Tyr

<400> 55

5 Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Lys Leu Thr Gln Xaa Leu
 1 5 10 15
 His Lys Leu Gln Thr Xaa Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
 20 25 30

<210> 56

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Mimético de calcitonina

<220>

<221> SITE

<222> 15

15 <223> Asp o Glu

<220>

<221> SITE

<222> 22

<223> Phy o Tyr

20 <400> 56

Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Xaa Leu
 1 5 10 15
 His Lys Leu Gln Thr Xaa Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
 20 25 30

<210> 57

<211> 32

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<220>

<221> SITE

<222> 15

<223> Asp o Glu

<220>

5 <221> SITE

<222> 22

<223> Phe o Tyr

<400> 57

Cys	Ser	Asn	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Xaa	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Xaa	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

10 <210> 58

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Mimético de calcitonina

<220>

<221> SITE

<222> 15

<223> Asp o Glu

20 <220>

<221> SITE

<222> 22

<223> Phe o Tyr

<400> 58

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Lys	Leu	Ser	Gln	Xaa	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Ser	Xaa	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

25 <210> 59

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<220>

5 <221> SITE

<222> 15

<223> Asp o Glu

<220>

<221> SITE

10 <222> 22

<223> Phe o Tyr

<400> 59

```

Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Xaa Leu
1      5      10
His Lys Leu Gln Thr Xaa Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
      20      25      30
    
```

<210> 60

15 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

20 <400> 60

```

Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1      5      10
His Arg Leu Gln Ser Phe Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
      20      25      30
    
```

<210> 61

<211> 32

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 61

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Lys	Leu	Thr	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Ser	Phe	Pro	Arg	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 62

<211> 32

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 62

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Lys	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Ser	Phe	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

10 <210> 63

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Mimético de calcitonina

<400> 63

Cys	Ser	Asn	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Ser	Phe	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 64

<211> 32

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 64

ES 2 660 788 T3

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Ser	Tyr	Pro	Arg	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 65

<211> 32

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 65

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Lys	Leu	Thr	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Ser	Tyr	Pro	Arg	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

10 <210> 66

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Mimético de calcitonina

<400> 66

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Lys	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Ser	Tyr	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 67

<211> 32

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitoninas

<400> 67

```

Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1      5      10
His Arg Leu Gln Ser Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
      20      25      30
    
```

<210> 68

<211> 32

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 68

```

Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1      5      10
His Arg Leu Gln Ser Phe Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
      20      25      30
    
```

10 <210> 69

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Mimético de calcitonina

<400> 69

```

Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Lys Leu Thr Gln Asp Leu
1      5      10
His Lys Leu Gln Ser Phe Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
      20      25      30
    
```

<210> 70

<211> 32

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 70

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Lys	Leu	Ser	Gln	Asp	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Ser	Phe	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 71

<211> 32

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 71

Cys	Ser	Asn	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Asp	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Ser	Phe	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

10 <210> 72

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Mimético de calcitonina

<400> 72

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Asp	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Ser	Tyr	Pro	Arg	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 73

<211> 32

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 73

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Lys	Leu	Thr	Gln	Asp	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Ser	Tyr	Pro	Arg	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 74

<211> 32

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 74

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Lys	Leu	Ser	Gln	Asp	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Ser	Tyr	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

10 <210> 75

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Mimético de calcitonina

<400> 75

Cys	Ser	Asn	Leu	Ser	Thr	Cys	Met	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Asp	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Ser	Tyr	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

<210> 76

<211> 32

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 76

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 Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
 20 25 30

<210> 77

<211> 32

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Mimético de calcitonina

<400> 77

Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
 1 5 10 15
 His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
 20 25 30

10 <210> 78

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Mimético de calcitonina

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> Acetilación

20 <220>

<221> MOD_RES

<222> 32

<223> Amidación

<400> 78

Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Asp Leu
 1 5 10 15
 His Lys Leu Gln Ser Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
 20 25 30

25

<210> 79

<211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Mimético de calcitonina
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 1
 <223> Acetilación
 10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 32
 <223> Amidación
 <400> 79

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Lys	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Thr	Phe	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

 15 <210> 80
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Mimético de calcitonina
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 1
 25 <223> Acetilación
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 32
 <223> Amidación
 30 <400> 80

ES 2 660 788 T3

Cys	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Gly	Lys	Leu	Ser	Gln	Asp	Leu
1				5					10					15	
His	Lys	Leu	Gln	Thr	Tyr	Pro	Lys	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Asn	Ala	Pro
			20					25					30		

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un péptido que tiene una secuencia de aminoácidos según SEQ ID NO: 43, que está carboxilada opcionalmente en su N-terminal o modificada de otro modo para reducir la carga positiva del primer aminoácido e independientemente de eso está opcionalmente amidada en su C-terminal, y en cada uno de los cuales los residuos de cisteína de la posición 1 y 7 se reemplazan opcionalmente por ácido α -aminosubérico (Asu).
2. Un péptido según la reivindicación 1, que tiene una secuencia de aminoácidos según SEQ ID NO: 44.
3. Un péptido según las reivindicaciones 1 o 2, formulado para administración enteral.
4. Un péptido según las reivindicaciones 1 o 2, formulado para administración parenteral.
5. Un péptido según la reivindicación 4, formulado para inyección.
- 10 6. Un péptido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, formulado con un portador para administración oral.
7. Un péptido según las reivindicaciones 1 a 3 o 6, en el que el portador comprende 5-CNAC, SNAD o SNAC.
8. Un péptido según las reivindicaciones 1 a 3, 6 o 7, en el que el péptido se formula en una composición farmacéutica para administración oral que comprende partículas de ácido cítrico recubiertas, y en el que las partículas de ácido cítrico recubiertas aumentan la biodisponibilidad oral del péptido.
- 15 9. Un péptido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso como medicamento.
10. Un péptido según las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento de diabetes (Tipo I y/o Tipo II), exceso de peso corporal, consumo excesivo de alimentos, síndrome metabólico, artritis reumatoide, enfermedad de hígado graso no alcohólico, osteoporosis u osteoartritis, niveles de glucosa en sangre poco regulados, respuesta poco regulada a las pruebas de tolerancia a la glucosa o ingesta de alimentos poco regulada.
- 20 11. Un péptido para su uso como medicamento según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que el péptido es para administración junto con el tratamiento con metformina u otro sensibilizador de la insulina.

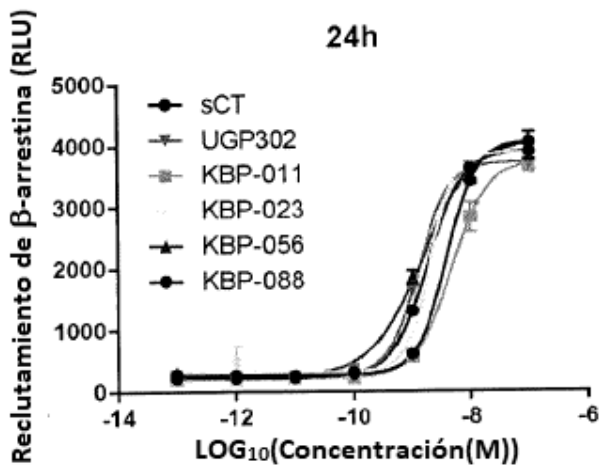
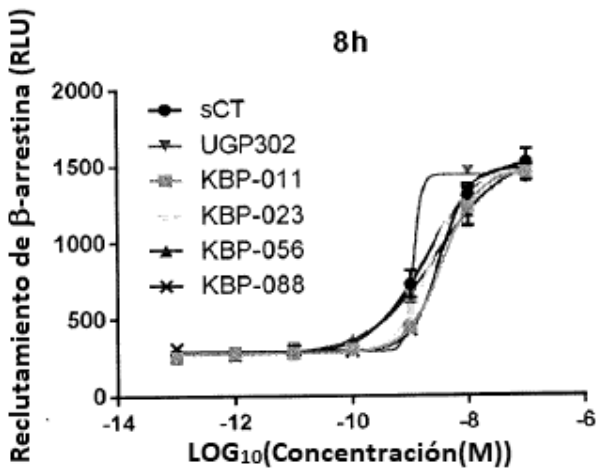
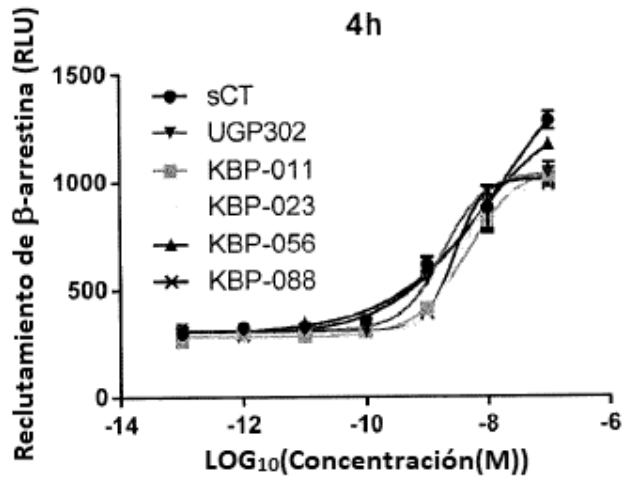


Figura 1

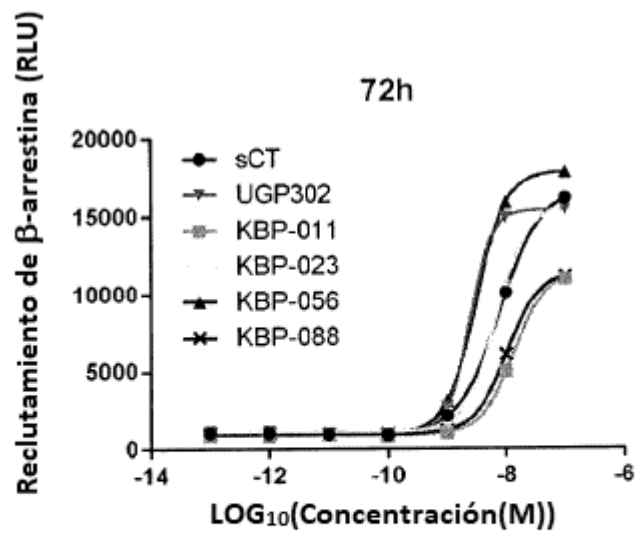
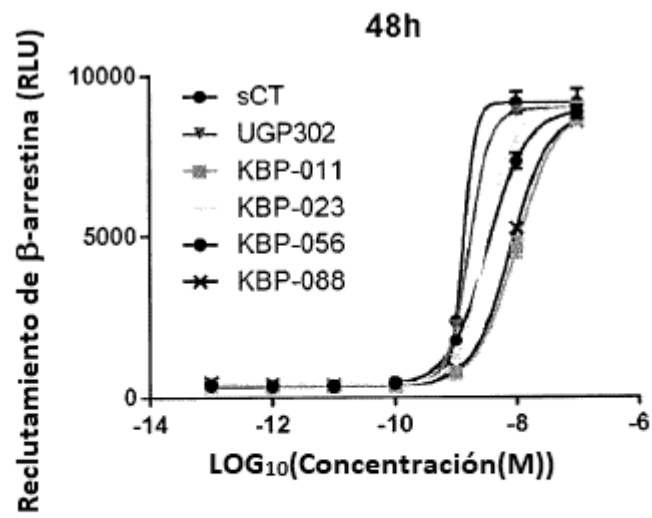


Figura 1 (continuación)

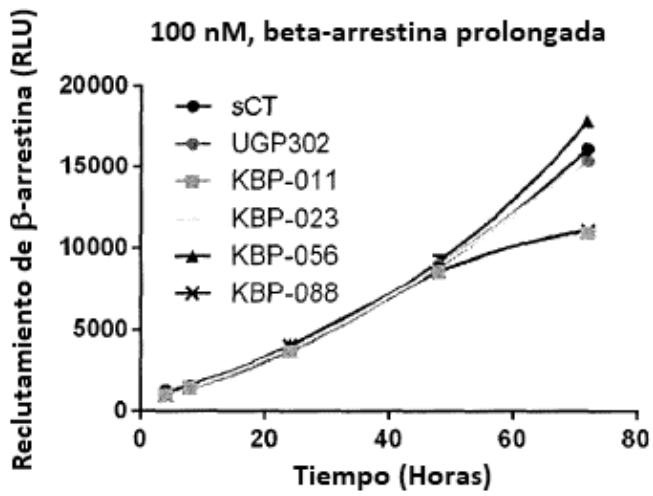
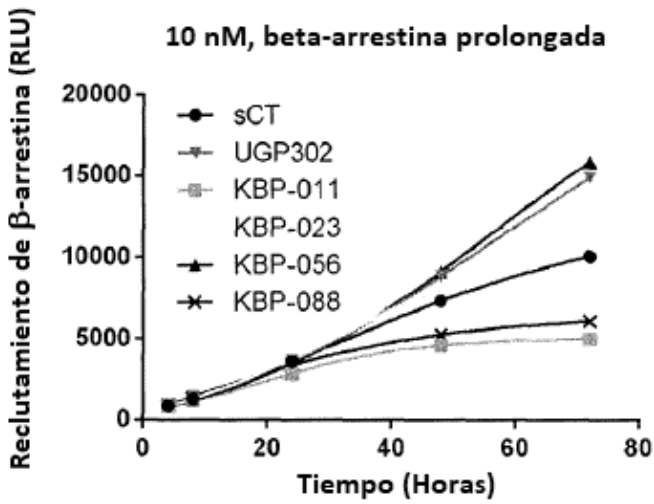
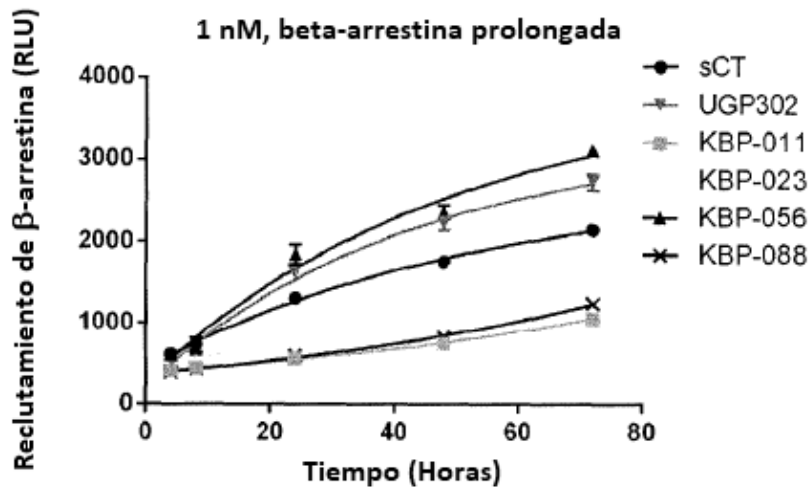


Figura 2

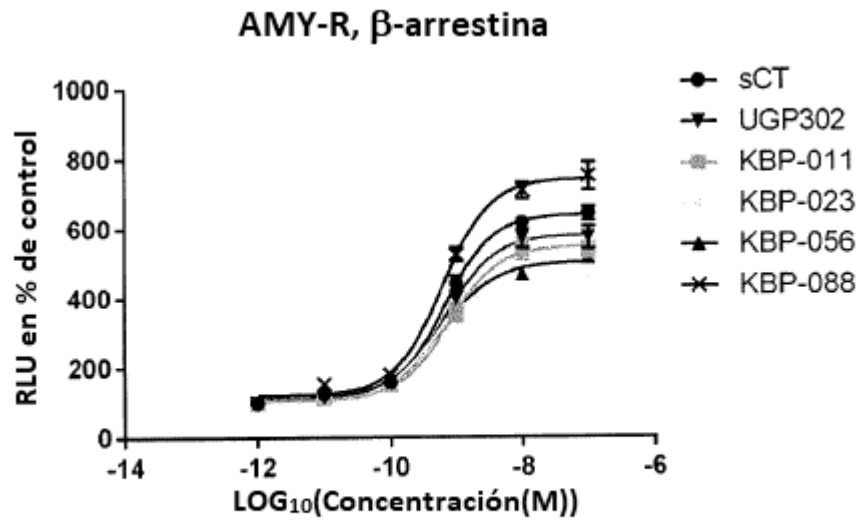


Figura 3

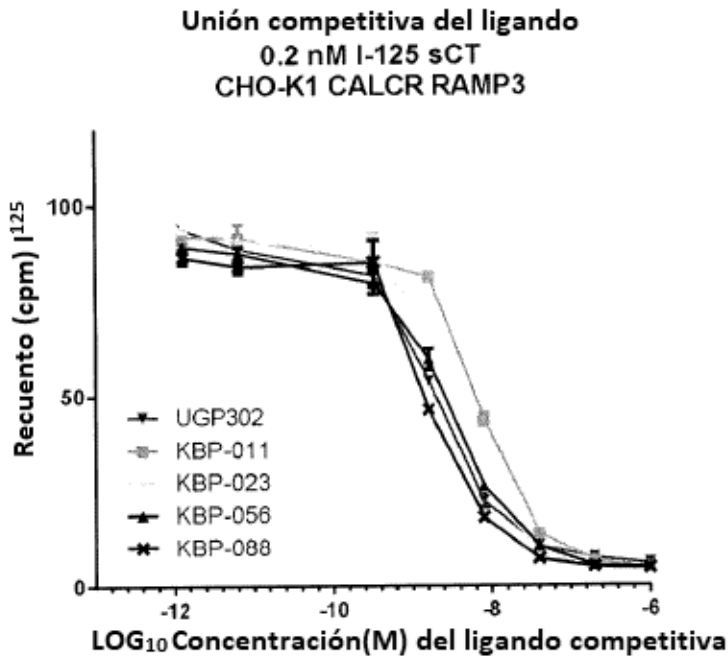
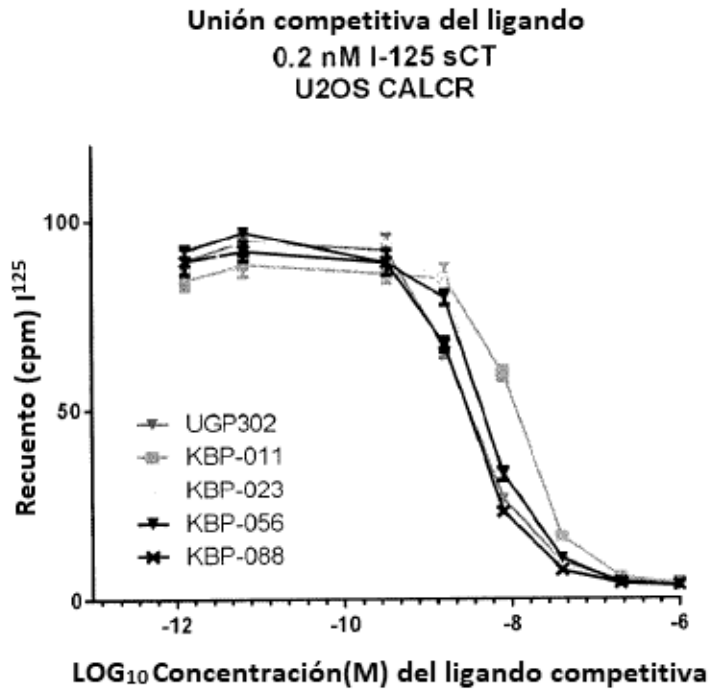


Figura 4

pIC50	UGP302	KBP-011	KBP-023	KBP-056	KBP-088
CTR	8,49	7,90	8,29	8,31	8,49
AMY-R	8,69	8,15	8,50	8,53	8,76

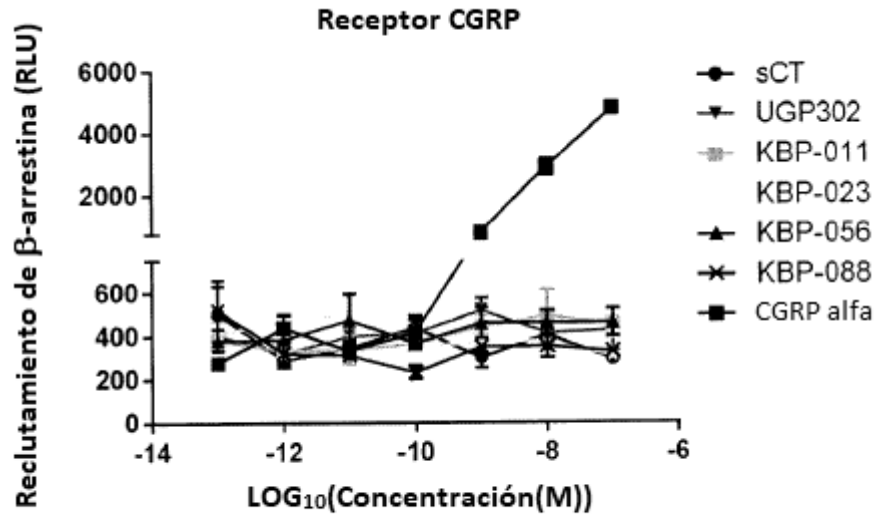


Figura 5

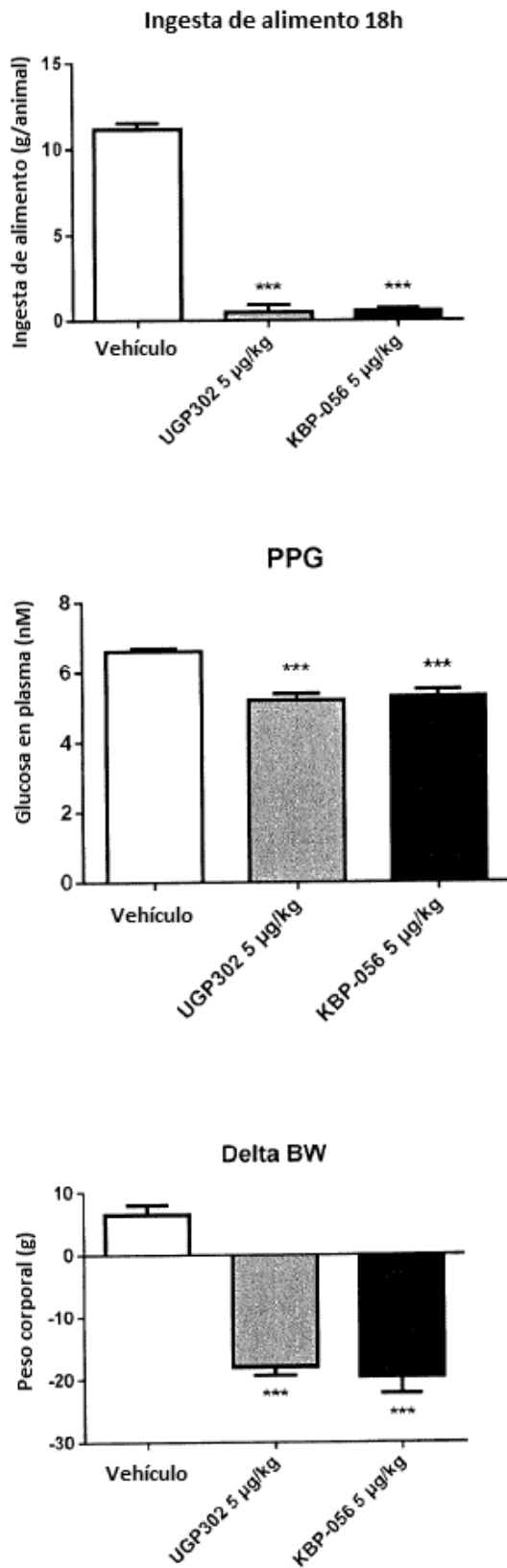


Figura 6

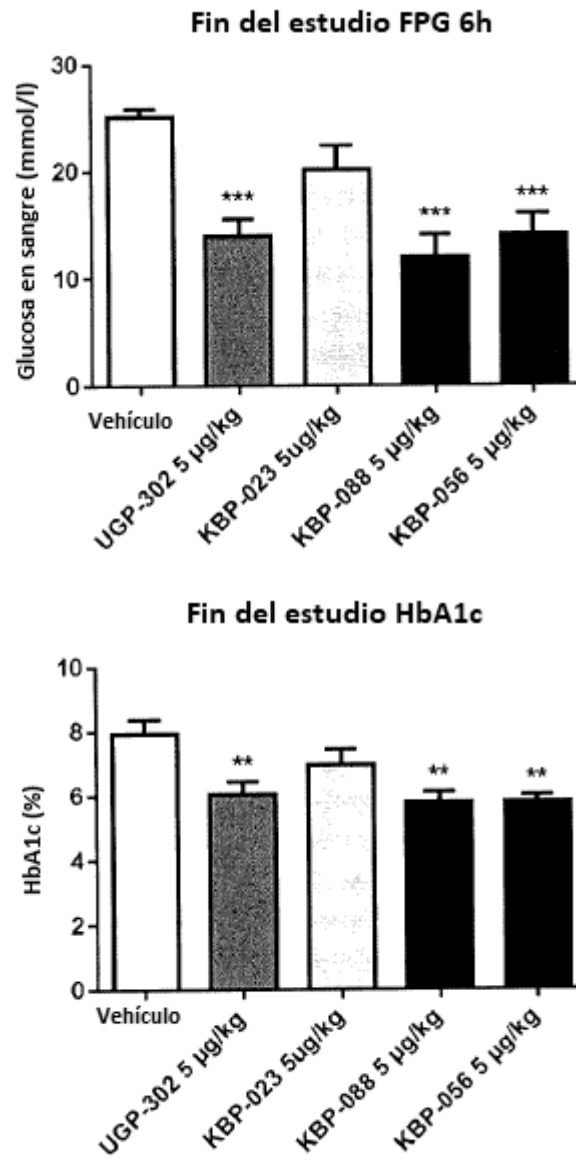


Figura 7

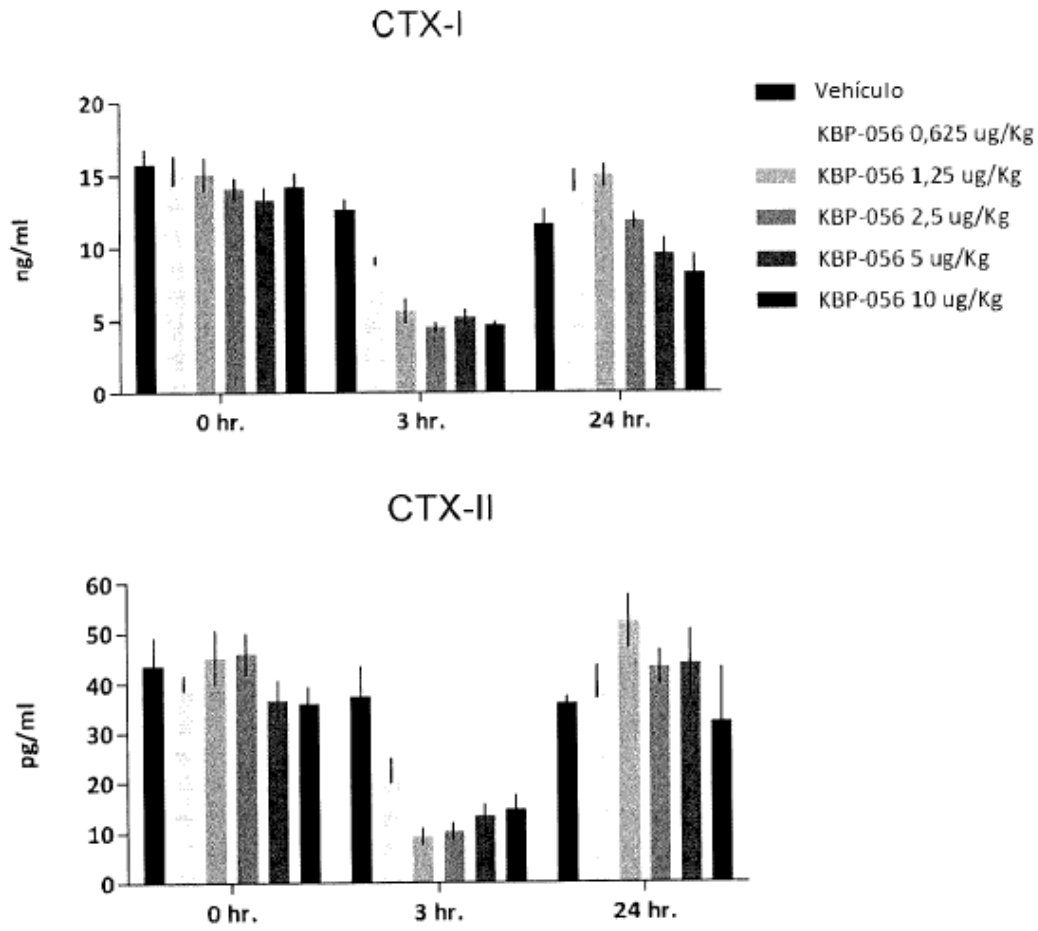


Figura 8

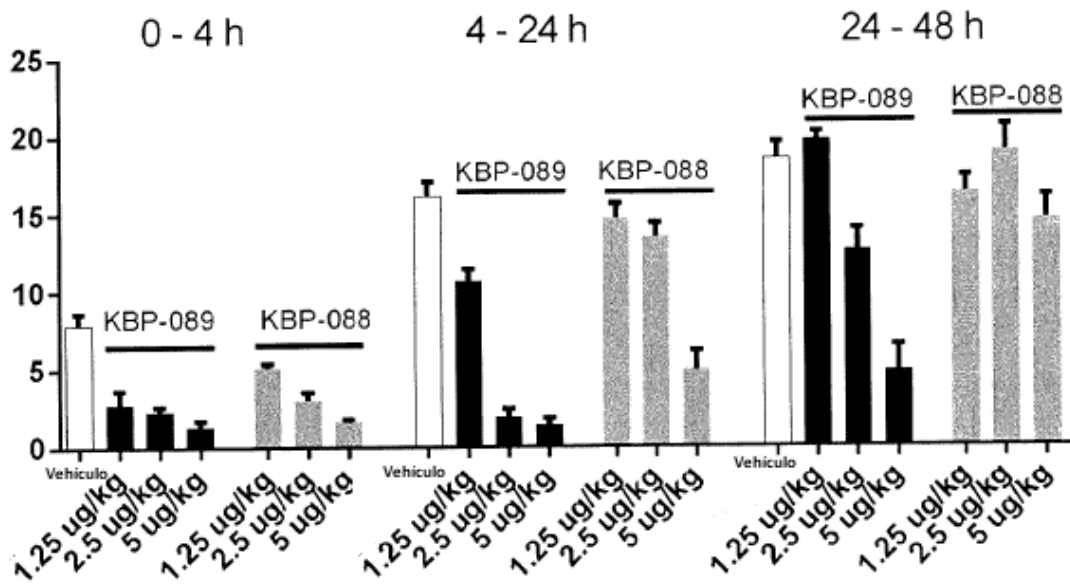


Figura 9

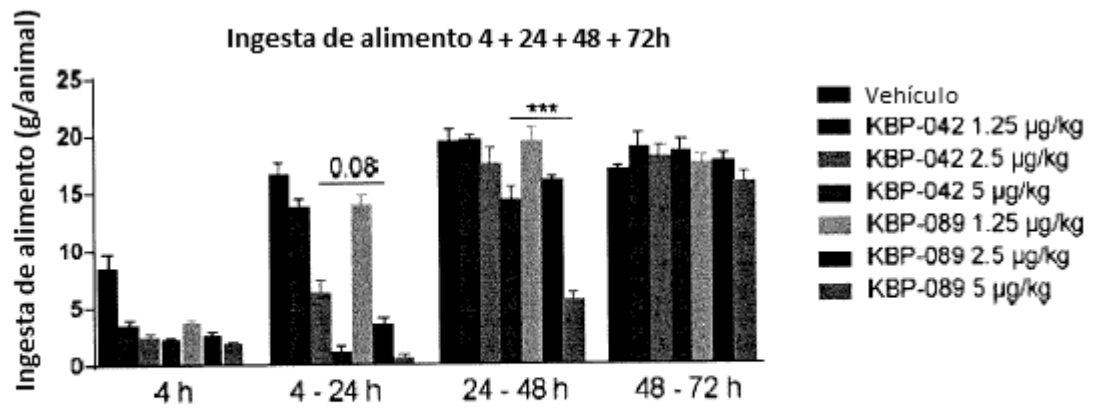


Figura 10

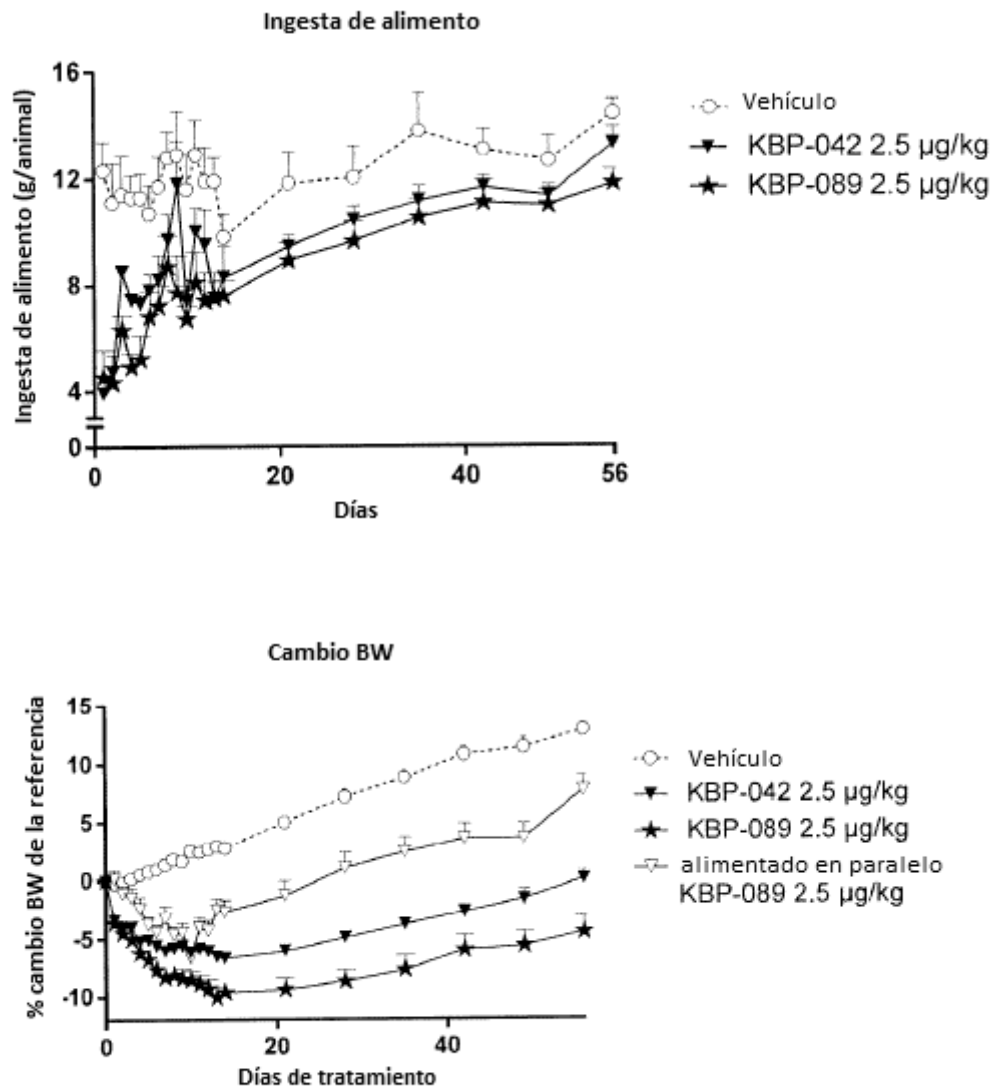


Figura 11

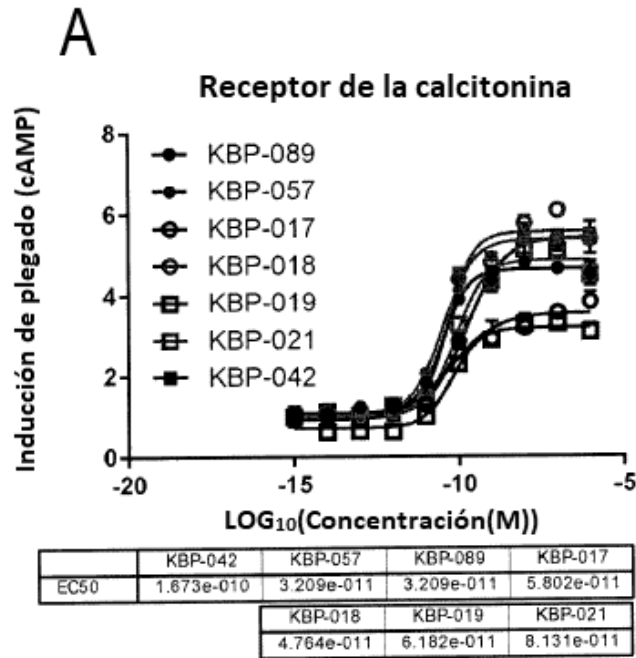


Figura 12A

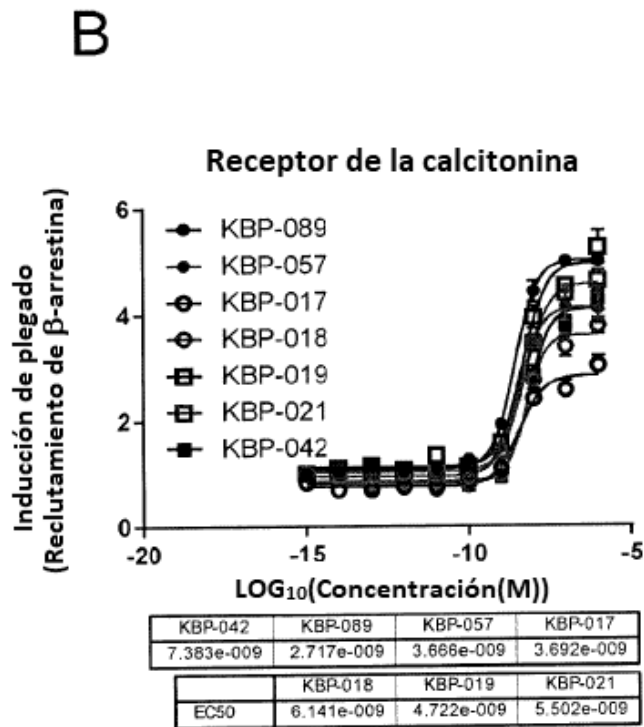


Figura 12B

C

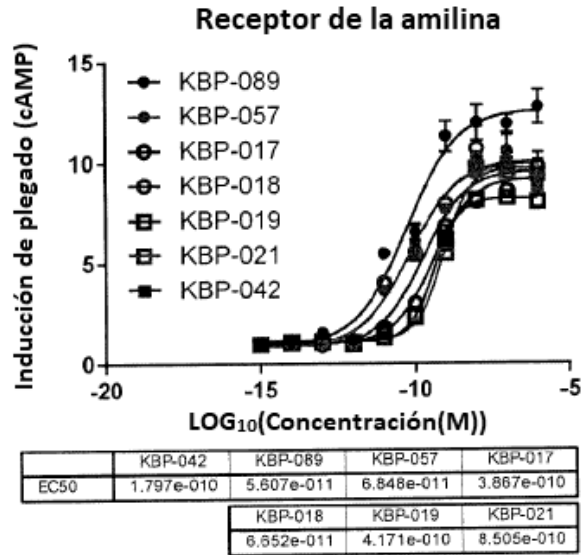


Figura 12C

D

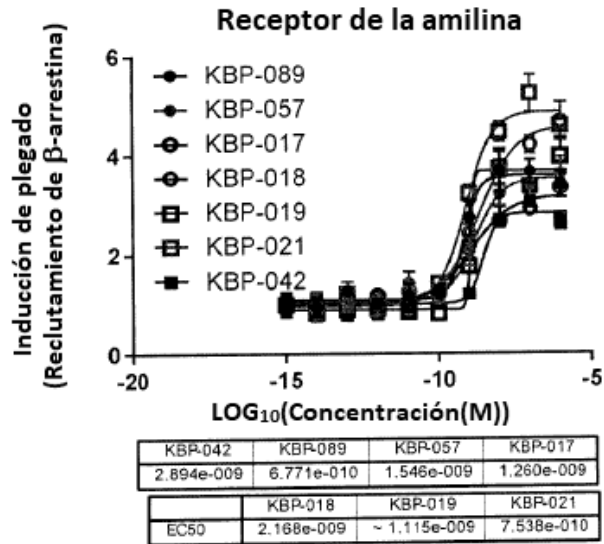


Figura 12D

E

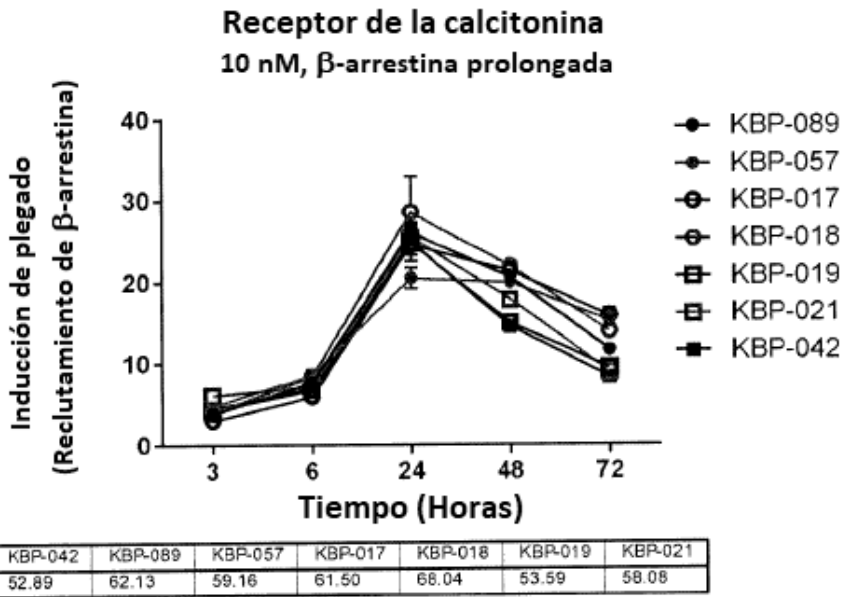


Figura 12E

F

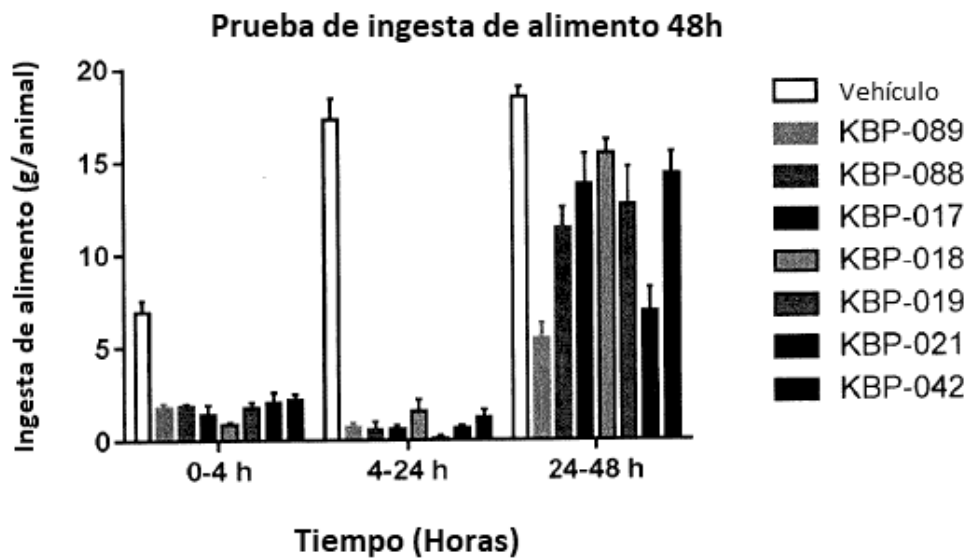


Figura 12F