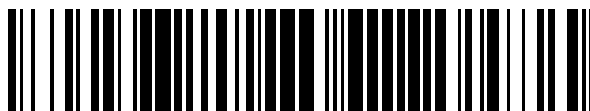


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 627**

51 Int. Cl.:

A61K 38/17 (2006.01)

C07K 14/72 (2006.01)

A61P 5/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.07.2008 PCT/US2008/069500**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2009 WO09070350**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2008 E 08772478 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2215268**

54 Título: **Fragmentos de receptores de adiponectina y métodos de uso**

30 Prioridad:

30.11.2007 US 991328 P

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

12.02.2019

73 Titular/es:

**SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC.
(100.0%)
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591, US**

72 Inventor/es:

**PUGIA, MICHAEL y
MA, RUI**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 699 627 T3

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

DESCRIPCIÓN

Fragmentos de receptores de adiponectina y métodos de uso

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere generalmente a fragmentos de receptores de adiponectina. Más particularmente, la invención se refiere a métodos para usar fragmentos y composiciones de receptores de adiponectina, formas de dosificación y kits que comprenden fragmentos de receptores de adiponectina.

Antecedentes de la invención

10 **El Receptor de adiponectina 1 (ADIPOR1) es un receptor acoplado a una proteína G de siete dominios transmembrana (GPCR).** Véase, por ejemplo, WO 01/012662 y WO 01/090304. Muchos procesos biológicos médicamente significativos están mediados por vías de transducción de señales que involucran proteínas G [Lefkowitz, Nature 351, 353-354 (1991)]. Ciertos mensajeros extracelulares (ECM), que son fragmentos peptídicos del extremo C-terminal de ADIPOR1, tienen valor diagnóstico en sangre humana. Su utilidad se confirmó utilizando un anticuerpo policlonal con una masa que mide el método de inmunoafinidad SELDI-TOF. Estas invenciones son objeto de la solicitud relacionada WO 2007/120.311. En ese trabajo, se identificó una secuencia peptídica larga particular de 32
15 aminoácidos (ECM32) que estaba completamente ausente en todos los pacientes diabéticos analizados. También se encontraron secuencias peptídicas más cortas en la sangre pero tanto en pacientes sanos como diabéticos. Los niveles de las secuencias peptídicas más cortas aumentaron generalmente con el estado de la enfermedad.

20 Se descubrió inesperadamente que ECM32 (**SEQ ID NO: 1**), un fragmento de 3473 Da confirmado por dos anticuerpos monoclonales separados, cuando se administraba a los pacientes, actuaba como un agente sensibilizador de la insulina. Por tanto, este fragmento C-terminal de ADIPOR1 puede ser un agente terapéutico útil para aumentar la secreción de insulina en pacientes que lo necesitan, incluyendo, pero sin limitación, pacientes que padecen diabetes, actividad anormal de los adipocitos y resistencia a la insulina. Los métodos, composiciones, formas de dosificación y kits de la presente invención se dirigen a estos, así como a otros, fines importantes.

Sumario de la invención

25 Se ha descubierto inesperadamente que ciertos fragmentos C-terminales de ADIPOR1 inhiben la actividad enzimática de ADAM-17 y de la enzima de degradación de la insulina (IDE) y, por lo tanto, afectan a los niveles de insulina y a los péptidos señal afectados por estas enzimas como el TNF- α . En consecuencia, estos fragmentos C-terminales son útiles en los métodos para tratar la diabetes, la actividad anormal de los adipocitos y la resistencia a la insulina, en los métodos para provocar la secreción de insulina en pacientes sanos y diabéticos y en los métodos para aumentar los
30 niveles de insulina en pacientes sanos. También se han descubierto composiciones, formas de dosificación y kits útiles.

En el presente documento, se divulgan métodos para tratar la diabetes en un paciente que lo necesite, que comprenden la etapa de:

35 administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con la **SEQ ID NO:1**.

También, se divulgan en el presente documento los métodos para tratar la actividad anormal de los adipocitos en un paciente que lo necesite, que comprenden la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con la **SEQ ID NO:1**.

40 Además, se divulgan métodos para tratar la resistencia a la insulina en un paciente que lo necesite, que comprenden la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con la **SEQ ID NO:1**.

45 Además, se divulgan métodos para tratar el síndrome metabólico en un paciente que lo necesite, que comprenden la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con la **SEQ ID NO:1**.

Además, se divulgan métodos para provocar la secreción de insulina en un paciente, que comprenden la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con la **SEQ ID NO:1**.

5 Además, se divulgan métodos para aumentar el nivel de insulina en un paciente, en donde dicho paciente no sufre de diabetes, que comprenden la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con la **SEQ ID NO:1** o con la **SEQ ID NO:2**.

Además, se divulgan métodos para inhibir la enzima de degradación de la insulina (IDE) en un paciente, que comprenden la etapa de:

10 administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con al menos un péptido seleccionado del grupo que consiste en la **SEQ ID NO:1**, **SEQ ID NO: 5**, **SEQ ID NO: 6**, **SEQ ID NO: 7**, y **SEQ ID NO:8**.

También, se divulgan métodos para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente, que comprenden la etapa de:

15 administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con al menos un péptido seleccionado del grupo que consiste en la **SEQ ID NO:1**, **SEQ ID NO: 5**, **SEQ ID NO: 6**, **SEQ ID NO: 7**, y **SEQ ID NO:8**.

Además, se divulgan métodos para tratar la enfermedad cardiovascular asociada con los niveles de adiponectina en un paciente, que comprenden la etapa de:

20 administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con la **SEQ ID NO:1**.

Además, se divulgan métodos para inhibir la enzima ADAM-17 en un paciente, que comprenden la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con la **SEQ ID NO:1**.

25 Además, se divulgan métodos para tratar una afección asociada con TNF-alfa en un paciente, que comprenden la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con la **SEQ ID NO:1**.

Además, se divulgan métodos para tratar una afección asociada con HER2 neu en un paciente, que comprenden la etapa de:

30 administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con la **SEQ ID NO:1**.

La invención está dirigida a una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1.

Se divulgan composiciones adicionales, que comprende:

35 un péptido purificado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con al menos un péptido seleccionado del grupo que consiste en la **SEQ ID NO:1**, **SEQ ID NO: 2**, **SEQ ID NO: 5**, **SEQ ID NO: 6**, **SEQ ID NO: 7**, y **SEQ ID NO:8**; opcionalmente, al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, se divulgan formas de dosificación inyectables, que comprende:

40 la composición descrita en el presente documento; y al menos, un disolvente para dicho péptido.

Además, se divulgan formas de dosificación inhalables, que comprende:

la composición descrita en el presente documento; y
al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para la administración de dicho péptido mediante inhalación.

La invención está dirigida a kits, que comprende:

- 5 instrucciones para administrar una forma de dosificación inyectable a un paciente;
un recipiente que comprende una composición inventiva descrita en el presente documento;
un recipiente que comprende un disolvente farmacéuticamente aceptable para dichas composiciones.

En otras realizaciones, la invención está dirigida a kits, que comprende:

- 10 instrucciones para administrar una forma de dosificación inhalable a un paciente;
un recipiente que comprende una composición inventiva descrita en el presente documento;
un recipiente que comprende un disolvente farmacéuticamente aceptable para dicha composición.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos, que se incluyen para proporcionar una comprensión adicional de la invención y se incorporan y constituyen una parte de esta especificación, ilustran realizaciones de la invención y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención. En los dibujos:

- 15 La **FIGURA 1** es un gráfico de los niveles de insulina en sangre en ng/ml en función del tiempo para un control, 2 mg/kg de ECM30 en solución salina y 2 mg/kg de ECM32 en solución salina en pacientes normales.

La **FIGURA 2** es un gráfico de los niveles de glucosa en sangre en mg/dl en función del tiempo para un control, 2 mg/kg de ECM30 y 2 mg/kg de ECM32 en pacientes normales.

- 20 La **FIGURA 3** es un gráfico de los niveles de insulina en sangre en ng/ml en función del tiempo para un control (albúmina de suero bovino en solución salina), 2 mg/kg de ECM30 y 10 mg/kg de ECM30 en pacientes diabéticos.

La **FIGURA 4** es un gráfico del % de glucosa predosificada en función del tiempo para un control (albúmina de suero bovino en solución salina), 2 mg/kg de ECM30 y 10 mg/kg de ECM30 en pacientes diabéticos.

La **FIGURA 5** es un gráfico del % de actividad de control de TACE en función del tiempo para ECM32 a niveles de 0 mg/l, 12,5 mg/l, 25 mg/l, y 50 mg/l.

- 25 La **FIGURA 6** es un gráfico del % de actividad de control de TACE en función del tiempo para ECM30 a niveles de 0 mg/l, 12,5 mg/l, 25 mg/l, y 50 mg/l.

La **FIGURA 7** es un modelo de determinación de homeostasis de resistencia (HOMO-IR) en función del tiempo (en minutos) para un control (sin ECM32) y para ECM32 (**SEQ ID NO: 1**) administrada mediante inyección en la resistencia a la insulina en glucosa en ratas diabéticas.

- 30 La **FIGURA 8** es un gráfico del % de control en función del tiempo para ECM32 (**SEQ ID NO: 1**) y ECM30 (**SEQ ID NO: 2**) para niveles de glucosa en plasma en ratas normales y diabéticas.

La **FIGURA 9** es un gráfico del % de control en función del tiempo para la inhibición de la actividad de IDE para ECM32 (**SEQ ID NO: 1**) administrada a cuatro niveles (0, 12,5, 25 y 50 µg/ml).

- 35 La **FIGURA 10** es un gráfico del % de control en función del tiempo para la inhibición de la actividad de IDE para ECM30 (**SEQ ID NO: 2**) administrada a cuatro niveles (0, 25, 50 y 100 µg/ml).

Descripción detallada de la invención

Como se emplea arriba y en toda la divulgación, los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, se entenderán como que tienen los siguientes significados.

- 40 Como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "uno", "una", y "el" o "la", incluyen la referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente", cuando se refiere a un valor medible tal como una cantidad, una duración temporal y similares, pretende comprender variaciones de $\pm 20\%$, preferentemente $\pm 10\%$, más preferentemente $\pm 5\%$, incluso más preferentemente $\pm 1\%$, y aún más preferentemente $\pm 0,1\%$ del valor

especificado, ya que tales variaciones son apropiadas para realizar los métodos y composiciones divulgados.

5 Como se usa en el presente documento, "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad del principio activo como se describe en el presente documento que puede ser eficaz para prevenir, reducir o eliminar los síntomas o afecciones y, con respecto a esta invención, incluso para tratar la diabetes, para tratar la actividad anormal de los adipocitos, para
 10 tratar el síndrome metabólico, para producir secreción de insulina, para aumentar niveles de insulina, para inhibir la enzima de degradación de la insulina, para tratar la enfermedad de Alzheimer, para tratar la enfermedad cardiovascular asociada con los niveles de adiponectina, para inhibir la enzima ADAM-17, para tratar una afección asociada con TNF-alfa y para tratar una afección asociada con HER2 neu. En general, la cantidad eficaz de los fragmentos ADIPO R1 de la invención, varía desde aproximadamente 0,25 mg por kg de peso del paciente a aproximadamente 200 mg por
 15 kg de peso del paciente, preferentemente de aproximadamente 25 mg por kg de peso del paciente a aproximadamente 175 mg por kg de peso del paciente, y más preferentemente aproximadamente 30 mg por kg de peso del paciente a aproximadamente 150 mg por kg de peso del paciente (y todas las combinaciones y subcombinaciones de los mismos).

Como se usa en el presente documento, "tratar" se refiere al tratamiento preventivo, curativo y paliativo de una afección y, como mínimo, requiere un efecto paliativo.

15 Como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, comprendidos en el alcance del criterio médico establecido, adecuados el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones problemáticas proporcionales a una relación razonable de beneficio/riesgo.

20 Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto parental se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo, incluyendo las sales de adición de ácido y las sales de adición de base. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. La expresión "sal de adición de ácido" se refiere al correspondiente derivado de sal de un compuesto parental que se ha preparado mediante la
 25 adición de un ácido. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo, tales sales convencionales incluyen, pero sin limitación, las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, adípico, algínico, aspártico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, hemisulfónico, heptanoico, hexanoico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, 2-hidroxietanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, pectínico, fosfórico, sulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, tiocianico, p-toluenosulfónico, butírico, canfórico, alcanforsulfónico, diglucónico, ciclohexanopropiónico, bisulfúrico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico y undecanoico y similares. Por tanto, la expresión "sal de adición de base" se refiere al correspondiente derivado de sal de un compuesto parental que se ha preparado mediante la adición de una base. También, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con
 30 agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruro de metilo, etilo, propilo y butilo, bromuros y yoduros; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga, tales como cloruros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, bromuros y yoduros, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de bases inorgánicas u orgánicas. Por ejemplo, tales sales convencionales incluyen, pero sin limitación, las obtenidas a partir de bases inorgánicas, tales como, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio e hidróxido de amonio y las sales preparadas a partir de aminas orgánicas, tales como metilamina, etilamina, isopropilamina, piperidina, piperizina, pirrolidina, etanolamina, morfolina, diazapina, etilendiamina, piridina, quinolina, quinuclidina, y similares.

35 Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" pretende incluir cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes de la absorción e isotónicos, y similares, compatibles con la administración farmacéutica. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce en la técnica. Excepto en el caso de que cualquier agente o medio convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla el uso de los mismos en las composiciones. También pueden incorporarse compuestos activos complementarios en las composiciones.

40 Como se usa en el presente documento, la "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el paciente en particular a tratar. Cada unidad puede contener una cantidad predeterminada de compuesto(s) activo(s) calculada para producir el(los) efecto(s) terapéutico(s) deseado(s) en asociación con el vehículo farmacéutico necesario. La especificación para las formas de dosificación unitarias de la invención puede dictarse por (a) las características únicas del (los) compuesto(s) activo(s) y el(los) efecto(s) terapéutico(s) a conseguir y (b) por las limitaciones intrínsecas en la técnica de la composición de dicho(s) compuesto(s) activo(s).

Como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un animal, incluyendo un mamífero, preferentemente un ser humano.

5 Como se usa en el presente documento, "sano" se refiere a un paciente que actualmente no sufre de una afección o enfermedad e incluye a un paciente que está predispuesto a padecer una afección. Por ejemplo, un paciente prediabético se consideraría un paciente sano para los fines de esta invención.

10 Como se usa en el presente documento, "polipéptido," "péptido", y "fragmento de proteína" se utilizan indistintamente en el presente documento para referirse a un polímero de restos de aminoácidos. Los términos incluyen polímeros de aminoácidos en donde uno más restos de aminoácidos son un mimético químico artificial de un aminoácido correspondiente de origen natural, así como a polímeros de aminoácidos de origen natural y a polímeros de aminoácidos de origen no natural.

Como se usa en el presente documento, "polinucleótido" significa una forma polimérica de nucleótidos de al menos aproximadamente 10 bases o pares de bases de longitud, ya sea ribonucleótidos o desoxirribonucleótidos o una forma modificada de los mismos.

15 Como se usa en el presente documento, "porcentaje de identidad" se refiere a la proporción de la secuencia polipeptídica que coincide con la secuencia polipeptídica de referencia y puede determinarse comparando dos secuencias alineadas óptimamente en una ventana de comparación, en donde la secuencia polipeptídica en la ventana de comparación puede comprender adiciones, deleciones (es decir, huecos), derivatización y/o sustituciones de aminoácidos conservativas en comparación con la secuencia de referencia (que no comprende adiciones o deleciones) para el alineamiento óptimo de las dos secuencias. El porcentaje se calcula determinando el número de posiciones en las cuales se encuentra el resto de aminoácido idéntico en ambas secuencias para producir el número de posiciones emparejadas, dividiendo el número de posiciones emparejadas entre el número total de posiciones en la ventana de comparación y multiplicando el resultado por 100 para producir el porcentaje de identidad de secuencia. La identidad se evalúa utilizando cualquiera de los diversos algoritmos y programas de comparación de secuencias conocidos en la técnica. Tales algoritmos y programas incluyen, pero de ninguna manera están limitados a, TBLASTN, BLASTP, 20 FASTA, TFASTA, CLUSTALW, FASTDB. Véase, también, Pearson, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 85:2444-2448, 1988; Altschul, et al., J. Mol. Biol., 215:403410, 1990; Thompson, et al., Nucleic Acids Res., 22:4673-4680, 1994; Higgins, et al., Meth. Enzymol., 266:383402, 1996; Altschul, et al., Nature Genetics, 3:266-272, 1993; Brutlag, et al., Comp. App. Biosci., 6:237-44, 1990.

30 Como se usa en el presente documento, "derivatización" se refiere al proceso de modificación química mediante técnicas como la ubiquitinación, marcaje, pegilación (es decir, la derivación con polietilenglicol) y la inserción o sustitución química de aminoácidos, como la ornitina, que normalmente no se producen en las proteínas humanas.

Como se usa en el presente documento, "sustitución conservativa de aminoácidos" se refiere al reemplazo de un aminoácido por otro que tiene una estructura y/o propiedades químicas similares, tal como la sustitución de una leucina por una isoleucina o valina, un aspartato por un glutamato o una treonina por una serina.

35 Como se usa en el presente documento, "TACE" se refiere a la enzima convertidora del factor α de necrosis tumoral y se puede usar indistintamente con "ADAM-17", que se refiere al dominio desintegrina y metaloproteasa 17, una enzima que separa TNF y HERn.

40 Como se usa en el presente documento, "diabetes" se refiere a la diabetes mellitus, una hiperglucemia crónica debida a una secreción y/o acción de insulina defectuosas. La Organización Mundial de la Salud reconoce tres formas principales de diabetes mellitus: tipo I, tipo II y diabetes gestacional. Si bien todas las formas se deben a que las células beta del páncreas no pueden producir suficiente insulina para prevenir la hiperglucemia, las causas son diferentes. La diabetes tipo I generalmente se debe a la destrucción autoinmunitaria de las células beta pancreáticas. La diabetes tipo II se caracteriza por la resistencia a la insulina en los tejidos diana, lo que crea la necesidad de cantidades anormalmente altas de insulina y la diabetes se desarrolla cuando las células beta no pueden satisfacer esta demanda. 45 La diabetes gestacional es similar a la diabetes tipo II porque involucra resistencia a la insulina; las hormonas del embarazo pueden causar resistencia a la insulina en mujeres genéticamente predispuestas a desarrollar esta afección. La diabetes gestacional generalmente se resuelve con el parto del niño, sin embargo, la diabetes tipo I y II son afecciones crónicas. Todos los tipos son tratables con insulina. La diabetes de tipo I, en la que la insulina no es secretada por el páncreas, solo se puede tratar directamente con insulina inyectada o inhalada, aunque los ajustes en la dieta y otros ajustes en el estilo de vida son parte del manejo. El tipo II se puede manejar con una combinación de 50 tratamiento de la dieta, comprimidos e inyecciones y, frecuentemente, con suplementos de insulina.

55 La sensibilidad normal a la insulina se produce cuando la insulina causa que las células grasas produzcan adiponectina. La adiponectina interactúa con el receptor de adiponectina 2 en el hígado y el receptor de adiponectina 1 en el músculo para detener la producción de glucosa y causar la glucólisis y oxidación de los ácidos grasos. El receptor de adiponectina 1 reacciona con una forma de adiponectina escindida llamada adiponectina globular, mientras

que el receptor de adiponectina 2 reacciona con la adiponectina de longitud completa.

La resistencia a la insulina ocurre cuando los adipocitos se vuelven hipertróficos y producen menos adiponectina en respuesta a la insulina. En este estado, las células se vuelven más apoptóticas y la división celular se ralentiza. Como resultado, los niveles plasmáticos de adiponectina disminuyen. Los niveles de insulina aumentan en un esfuerzo por hacer que las células liberen más adiponectina. Sin embargo, a medida que la resistencia a la insulina empeora, se produce más insulina y menos adiponectina. El nivel más bajo de adiponectina da como resultado menos glucólisis y oxidación de ácidos grasos en el músculo y evita que se detenga la producción de glucosa en el hígado. Como se usa en el presente documento, "resistencia a la insulina" se refiere a una disminución en un individuo en la acción biológica de la insulina *in vivo* según la tasa de eliminación de glucosa del torrente sanguíneo (por ejemplo, en tejido sensible a la insulina, tal como músculo, grasa e hígado).

Como se usa en el presente documento, "síndrome metabólico" o "síndrome X" se refiere a un conjunto de factores de riesgo a los que se atribuye el exceso de morbilidad por enfermedad cardiovascular entre pacientes con sobrepeso y obesos y pacientes con diabetes mellitus tipo II. Tanto la Organización Mundial de la Salud como el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol - Panel de Tratamiento de Adultos (NCEP-ATP III) han establecido criterios de diagnóstico para el síndrome metabólico (Darwin Deen, American Family Physician, 69(12):2875-2882 (2004):

TABLA 1

Criterios de Diagnóstico para el Síndrome Metabólico según la OMS y el ATP III

Componente	Criterios de diagnóstico de la OMS (resistencia a la insulina * más dos de los siguientes)	Criterios diagnósticos de ATP III (tres de los siguientes)
Obesidad abdominal/central	Relación cintura-cadera: >0,90 (hombres), >0,85 (mujeres), o IMC >30 kg por m ²	Circunferencia de cintura: >102 cm (40 in) en hombres, >88 cm (35 in) en mujeres
Hipertrigliceridemia	>=150 mg por dl (>=1.7 mmol por L)	>=150 mg por dl
Colesterol HDL bajo	< 35 mg por dl (< 0,9 mmol por L) para hombres, <39 mg por dl (<1,0 mmol por L) para mujeres	<40 mg por dl (<1,036 mmol por L) para hombres, <50 mg por dl (<1,295 mmol por L) para mujeres
Presión arterial alta	> = 140/90 mm Hg o uso documentado de terapia antihipertensiva	> = 130/85 mm Hg o uso documentado de terapia antihipertensiva
Glucosa en ayunas elevada	Tolerancia alterada a la glucosa, niveles alterados de glucosa en ayunas, resistencia a insulina o diabetes	>=110 mg por dl (>=6,1 mmol por L)†
Microalbuminuria	Proporción de albúmina urinaria a creatinina: 30 mg por g o tasa de excreción de albúmina: 20 mcg por minuto	

WHO= Organización Mundial de la Salud; ATP = Panel de Tratamiento de Adultos; BMI = índice de masa corporal; HDL=lipoproteína de alta densidad.

* -La resistencia a la insulina se identifica por la diabetes mellitus tipo 2 o la alteración de la glucosa en ayunas.

Como se usa en el presente documento, "enfermedad cardiovascular" se refiere a cualquier enfermedad que afecta el corazón y los vasos sanguíneos, incluidas las enfermedades relacionadas con la aterosclerosis (enfermedad arterial) que pueden causar ataques cardíacos y ciertos tipos de accidentes cerebrovasculares.

Como se usa en el presente documento, "afección asociada con TNF-alfa" se refiere a cualquier afección patológica o enfermedad mediada por la enzima convertidora de TNF-alfa (TACE) en un mamífero. Ejemplos de tales afecciones y enfermedades incluyen, pero sin limitación: VIH; hepatitis; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; enfermedades de la resorción ósea; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; dermatitis; fibrosis quística; shock séptico; septicemia; shock endotóxico; shock hemodinámico; síndrome de sepsis; lesión post reperfusión isquémica; meningitis; psoriasis; enfermedad fibrótica; caquexia; la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH); rechazo de injertos; enfermedad autoinmunitaria; espondilitis reumatoide; afecciones artríticas, tales como la artritis reumatoide, spondilitis reumatoide y osteoartritis; osteoporosis; enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; esclerosis múltiple; lupus eritematoso sistémico; ENL en la lepra; daño por radiación; asma; diabetes de tipo 1 y lesión alveolar hiperóxica y combinaciones de las mismas. Tracey, et al., 1987, Nature 330:662 664 y Hinshaw, et al., 1990, Circ. Shock 30:279 292 (endotoxic shock); Dezube, et al., 1990, Lancet, 335:662 (cachexia); Millar, et al., 1989, Lancet 2:712 714 y Ferrai-Baliviera, et al., 1989, Arch. Surg. 124:1400 1405 (adult respiratory distress syndrome); Bertolini, et al., 1986, Nature 319:516 518, Johnson, et al., 1989, Endocrinology 124:1424 1427, Holler, et al., 1990, Blood 75:1011 1016 y Grau, et al., 1989, N. Engl. J. Med. 320:1586 1591 (bone resorption diseases); Pignet, et al., 1990, Nature, 344:245 247, Bissonnette, et al., 1989, Inflammation 13:329 339 y Baughman, et al., 1990, J. Lab. Clin. Med. 115:36 42 (chronic pulmonary inflammatory

diseases); Elliot, et al., 1995, Int. J. Pharmac. 17:141 145 (rheumatoid arthritis); von Dullemen, et al., 1995, Gastroenterology, 109:129 135 (Crohn's disease); Duh, et al, 1989, Proc. Nat. Acad. Sci. 86:5974 5978, Poll, et al., 1990, Proc. Nat. Acad. Sci. 87:782 785, Monto, et al., 1990, Blood 79:2670, Clouse, et al., 1989, J. Immunol. 142, 431 438, Poll, et al., 1992, AIDS Res. Hum. Retrovirus, 191 197, Poli, et al. 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. 87:782 784, Folks, et al., 1989, PNAS 86:2365 2368 (HIV and opportunistic infections resulting from HIV).

Como se usa en el presente documento, "afección asociada con HER2-neu" se refiere a cualquier afección patológica o enfermedad mediada por el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-neu) en un mamífero, incluyendo el crecimiento de tumores, especialmente en cáncer de mama.

La secuencia de nucleótidos de ADIPOR1 es accesible en bases de datos públicas por el número de acceso NM_015999 y se proporciona en la **SEQ ID NO:3**. La secuencia de aminoácidos de ADIPOR1 se representa en la **SEQ ID NO:4**. Los receptores de adiponectina, ADIPOR1 y ADIPOR2, sirven como receptores para la adiponectina globular y de longitud completa y median las actividades incrementadas de los ligandos AMPK y PPAR-alfa, así como la oxidación de los ácidos grasos y la captación de glucosa por la adiponectina [Yamauchi, et al., Nature 423: 762-769 (2003)]. Yamauchi, *et al.* [Yamauchi, et al., Nature 423: 762-769 (2003)] isolated cDNAs encoding ADIPOR1 and ADIPOR2 by expression cloning. El receptor ADIPOR1 se publica en [Yamauchi, et al., Nature 423: 762-769 (2003)].

En el presente documento, se divulgan métodos para tratar la diabetes en un paciente que lo necesite, que comprenden la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con la **SEQ ID NO:1**.

Además, se divulgan métodos para tratar la actividad anormal de los adipocitos en un paciente que lo necesite, que comprenden la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con la **SEQ ID NO:1**.

Además, se divulgan métodos para tratar la resistencia a la insulina en un paciente que lo necesite, que comprenden la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con la **SEQ ID NO:1**.

Además, se divulgan métodos para tratar el síndrome metabólico en un paciente que lo necesite; que comprenden la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con la **SEQ ID NO:1**.

Además, se divulgan métodos para provocar la secreción de insulina en un paciente, que comprenden la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con la **SEQ ID NO:1**.

Además, se divulgan métodos para aumentar el nivel de insulina en un paciente, en donde dicho paciente no padece diabetes, que comprenden la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con la **SEQ ID NO:1** o con la **SEQ ID NO:2**.

En determinadas realizaciones de la invención, el paciente padece diabetes tipo I o tipo II. En otras realizaciones de la invención, la paciente padece diabetes gestacional.

Además, se divulgan métodos para inhibir la enzima de degradación de la insulina (IDE) en un paciente, que comprenden la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con al menos un péptido seleccionado del grupo que consiste en la **SEQ ID NO:1**, **SEQ ID NO: 5**, **SEQ ID NO: 6**, **SEQ ID NO: 7**, y **SEQ ID NO:8**.

Además, se divulgan métodos para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente, que comprenden la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con al menos un péptido seleccionado del grupo que consiste en la **SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, y SEQ ID NO:8.**

- 5 Además, se divulgan métodos para tratar la enfermedad cardiovascular asociada con los niveles de adiponectina en un paciente, que comprenden la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con al menos un péptido seleccionado del grupo que consiste en la **SEQ ID NO:1.**

- 10 Además, se divulgan métodos para inhibir la enzima ADAM-17 en un paciente, que comprenden la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con la **SEQ ID NO:1.**

- 15 Por tanto, la **SEQ ID NO:1** es útil como terapia anti-TNF alfa y como terapia anti-HER2 neu. La terapia anti-TNF alfa es importante en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, tales como lupus, artritis reumatoide y diabetes de tipo 1.
La terapia anti-HER2 neu es importante para tener un efecto sobre el crecimiento de tumores, especialmente en cáncer de mama.

Además, se divulgan métodos para tratar una afección asociada con TNF-alfa en un paciente, que comprenden la etapa de:

- 20 administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con la **SEQ ID NO:1.**

Además, se divulgan métodos para tratar una afección asociada con HER2 neu en un paciente, que comprenden la etapa de:

- 25 administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con la **SEQ ID NO:1.**

- 30 En ciertos casos, los fragmentos C-terminales de ADIPOR1 útiles en los métodos divulgados, composiciones, formas de dosificación y kits no tienen la secuencia exacta como se describe en el presente documento, pero están presentes como una forma variante. Por ejemplo, los fragmentos C-terminales de ADIPOR1 de la invención pueden sustituir al menos el 5%, al menos el 10%, o incluso al menos el 25% de sus aminoácidos sin tener una pérdida de función. En consecuencia, al menos algunos de los aminoácidos en los péptidos de la **SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, y la SEQ ID NO:8** pueden estar sustituidos por otros aminoácidos.

- 35 En determinadas realizaciones de la invención, el péptido tiene al menos un 80 % de identidad con la **SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, o SEQ ID NO:8**, preferentemente, el péptido tiene al menos un 90 % de identidad con la **SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, o SEQ ID NO:8**, más preferentemente, el péptido tiene al menos un 95 % de identidad con la **SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, o SEQ ID NO:8**, aún más preferentemente, el péptido tiene al menos un 97 % de identidad con la **SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, o SEQ ID NO:8**, incluso más preferentemente, el péptido tiene al menos un 98 % de identidad con la **SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, o SEQ ID NO:8.**

- 40 En el presente documento, se divulgan métodos que están dirigidos a tratar pacientes que padecen diabetes. Los métodos también están dirigidos a tratar pacientes que padecen una actividad anormal de los adipocitos. Los métodos también están dirigidos a tratar pacientes que padecen resistencia a la insulina. Además, los métodos divulgados están dirigidos a tratar pacientes que padecen síndrome metabólico.

- 45 En determinadas realizaciones de la invención, el péptido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra mediante una vía parenteral. En determinadas realizaciones preferidas, el péptido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra mediante inyección. En otras realizaciones preferidas, el péptido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra mediante infusión. En aún otras realizaciones preferidas, el péptido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra mediante inhalación.

La invención está dirigida a una composición de acuerdo con la reivindicación 1

Además, se divulgan formas de dosificación inyectables que comprenden:

la composición descrita en el presente documento; y
al menos, un disolvente para dicho péptido.

Además, se divulgan formas de dosificación inhalables, que comprende:

- 5 la composición descrita en el presente documento; y
al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para la administración de dicho péptido mediante inhalación.

En otra realización, la invención está dirigida a kits, que comprende:

- 10 instrucciones para administrar una forma de dosificación inyectable a un paciente;
un recipiente que comprende una composición descrita en el presente documento;
un recipiente que comprende un disolvente farmacéuticamente aceptable para dichas composiciones.

En otras realizaciones, la invención está dirigida a kits, que comprende:

instrucciones para administrar una forma de dosificación inhalable a un paciente;
un recipiente que comprende una composición descrita en el presente documento;
un recipiente que comprende un disolvente farmacéuticamente aceptable para dicha composición.

- 15 En determinadas realizaciones de la invención, la composición se liofiliza.

Una composición farmacéutica de la invención se formula para que sea compatible con su vía de administración prevista, que es preferentemente una vía parenteral, especialmente intravenosa (mediante inyección o mediante infusión) o mediante inhalación. Las soluciones o suspensiones utilizadas para aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos, tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones, tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la tonicidad, tales como cloruro sódico o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringuillas desechables o viales multidosis hechos de vidrio o plástico.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles (en los casos donde sean hidrosolubles) y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen suero salino fisiológico, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) o suero salino tamponado con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición ha de ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que pueda inyectarse fácilmente. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, un poliol farmacéuticamente aceptable como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de una dispersión y mediante el uso de tensioactivos. Puede lograrse la prevención de la acción de microorganismos mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferente incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes, tales como manitol, sorbitol y cloruro sódico en la composición. Puede lograrse la absorción prolongada de la composición inyectable incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina. Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando el principio activo (es decir, el polipéptido) en la cantidad necesaria en un disolvente adecuado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtrado. En general, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios de entre los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son el secado al vacío y la liofilización, que producen un polvo del principio activo más y los ingredientes deseados de una solución previamente esterilizada y filtrada del mismo.

Para la administración por inhalación, los péptidos se suministran en forma de una pulverización de aerosol a partir de un recipiente o dispensador a presión que contiene un propulsor adecuado, por ejemplo, un gas, tal como dióxido de carbono o un nebulizador.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones en forma de dosificación unitaria para facilitar la

administración y la uniformidad de la dosis. La forma de dosificación unitaria, como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para el paciente a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del péptido calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico necesario. La especificación para las formas de dosis unitaria de la invención está dictada por y depende directamente de las características únicas del compuesto activo y del efecto terapéutico concreto que se vaya a lograr y de las limitaciones inherentes en la técnica de formar compuestos de dicho compuesto activo para el tratamiento de los pacientes.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluirse en un recipiente, paquete o dispensador junto con instrucciones para su administración.

Las composiciones comprenden al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones preferidas, el vehículo farmacéuticamente aceptable es lactato de sodio. Otros vehículos farmacéuticos útiles en las soluciones y composiciones útiles en la práctica de la presente invención incluyen, pero sin limitación, proteínas, péptidos, aminoácidos, lípidos, polímeros y carbohidratos (por ej., azúcares, que incluyen monosacáridos, di-, tri-, tetra- y oligosacáridos; azúcares derivados como los alditoles, ácidos aldónicos, azúcares esterificados; y polisacáridos o polímeros de azúcar), que pueden estar presentes solos o en combinación. Los vehículos de proteína ejemplares incluyen albúmina de suero tal como albúmina de suero humano (HSA), albúmina humana recombinante (rHA), gelatina y caseína. Componentes representativos de aminoácidos/polipéptidos, que también pueden funcionar con una capacidad de tampón, incluyen alanina, glicina, arginina, betaína, histidina, ácido glutámico, el ácido aspártico, cisteína, lisina, leucina, prolina, isoleucina, valina, metionina, fenilalanina y aspartamo. Los poliaminoácidos de los aminoácidos representativos tales como di-leucina y tri-leucina también son adecuados para su uso con la presente invención. Los vehículos de carbohidratos adecuados para su uso en la invención incluyen, por ejemplo, monosacáridos tales como fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-manosa y sorbosa; disacáridos, tales como lactosa, sacarosa, trehalosa, celobiosa; polisacáridos, tales como rafinosa, melecitosa, maltodextrinas, dextranos y almidones; y alditoles, tales como manitol, xilitol, maltitol, lactitol, xilitol sorbitol (glucitol) y mioinositol. Adicionalmente, las soluciones y composiciones útiles en la invención pueden incluir vehículos poliméricos tales como polivinilpirrolidonas, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, Ficolls (un azúcar polimérico), dextrano, dextratos (p. ej., ciclodextrinas, tales como 2-hidroxipropil-P-ciclodextrina, hidroxietil almidón), polietilenglicoles, pectina, sales (por ejemplo, cloruro de sodio, antioxidantes, agentes antiestáticos, tensioactivos (p. ej. polisorbatos tales como "TWEEN 20" y "TWEEN 80", lecitina, ácido oleico, cloruro de benzalconio y ésteres de sorbitán), lípidos (p. ej., fosfolípidos, ácidos grasos), esteroides (p.ej. colesterol) y agentes quelantes (p.ej., EDTA). Otros ejemplos de vehículos y/o aditivos farmacéuticos adecuados para uso en las soluciones y composiciones de la invención se enumeran en Remington: The Science & Practice of Pharmacy, 20^a ed., Williams & Williams, (2000), y en la Physician's Desk Reference, 52^a ed., Medical Economics, Montvale, N.J. (1998).

En determinadas realizaciones de la invención, el disolvente farmacéuticamente aceptable para los péptidos de la **SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, o SEQ ID NO:8** o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos es agua, solución acuosa de cloruro sódico, solución acuosa de cloruro de potasio, solución acuosa de cloruro de magnesio hexahidrato, solución acuosa de acetato de sodio trihidrato, solución acuosa de gluconato de sodio, solución acuosa de hidróxido de sodio, solución acuosa de dextrosa, Solución de Lactato de Ringer, o una combinación de las mismas. En determinadas realizaciones de la invención, el disolvente farmacéuticamente aceptable para los péptidos de la **SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, o SEQ ID NO:8** o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos es alcohol acuoso, tales como, por ejemplo, etanol al 20%.

En determinadas realizaciones de la invención, la solución que comprende los péptidos de la **SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, o SEQ ID NO:8** o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos tiene un pH de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5,5. La solución también puede incluir un tampón o un agente de ajuste del pH; normalmente, el tampón es una sal preparada a partir de un ácido o base orgánicos. Los tampones representativos incluyen sales de ácidos orgánicos tales como sales de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucónico, ácido carbónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido acético o ácido ftálico; tampones Tris, clorhidrato de trometamina o fosfato.

En determinadas realizaciones de la invención, los péptidos de la **SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, o SEQ ID NO: 8** y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o composiciones que comprenden estos péptidos están liofilizadas.

Las diversas formas de dosificación se preparan de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptables, como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, (2000).

Además, las composiciones de la invención pueden comprender además un segundo principio activo además de los péptidos de la **SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, o SEQ ID NO:8** o su sal farmacéuticamente aceptable, que es útil para el tratamiento concurrente o sinérgico de la diabetes, actividad anormal de los adipocitos y resistencia a la insulina. Estos compuestos y las composiciones de los mismos, pueden incluir compuestos adicionales

que se sabe que son útiles para el tratamiento de la diabetes, de la actividad anormal de los adipocitos y de la resistencia a la insulina. Compuestos adicionales adecuados incluyen sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, tiazolidinedionas, inhibidores de DPP-4, inhibidores de alfa-glucosidasa, glucagones similares al péptido (GLP-1)/exendina-4 y combinaciones de los mismos.

- 5 Los péptidos de la **SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, o SEQ ID NO:8** o su sal farmacéuticamente aceptable de la invención pueden prepararse de varias maneras bien conocidas por los expertos en la materia. Los péptidos de la **SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, o SEQ ID NO: 8** y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden sintetizarse, por ejemplo, por los métodos descritos a continuación, o variaciones sobre los mismos según lo apreciado por el experto en la materia. Se contempla que todos los procesos divulgados en asociación con la presente invención se pongan en práctica a cualquier escala, incluidos miligramo, gramo, multigramo, kilogramo, multikilogramo o escala industrial comercial.

Los péptidos útiles en la invención pueden prepararse de forma recombinante o sintetizarse por métodos convencionales en fase líquida o en fase sólida, utilizando técnicas manuales o automatizadas. Los métodos adecuados se describen en general, por ejemplo, en:

- 15 Atherton, E. y Sheppard, R.C., Solid phase peptide synthesis: a practical approach. Oxford, Inglaterra: IRL Press (1989);
Stewart, J.M. y Young, J.D., Solid phase peptide synthesis, 2ª edición, Rockford: Pierce Chemical Company, 91 (1984);
20 R. B. Merrifield, "Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide," J. Am. Chem. Soc. 85 (14): 2149-2154 (1963); y
L. A. Carpino "1-Hydroxy-7-azabenzotriazole. An efficient peptide coupling additive," J. Am. Chem. Soc. 115 (10): 4397-4398 (1993). Adicionalmente, cualquier porción de la secuencia de aminoácidos de los péptidos puede alterarse durante la síntesis directa y/o combinarse utilizando métodos químicos con secuencias con otras proteínas para producir un péptido variante.
- 25 Preferentemente, los péptidos se preparan mediante la metodología de síntesis de péptidos en fase sólida convencional. Se pueden utilizar protocolos de síntesis convencionales basados en la química de Fmoc. Después de la síntesis, los péptidos brutos se escinden del soporte sólido y se eliminan los grupos protectores de la cadena lateral. Los péptidos brutos se pueden purificar, por ejemplo, por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento, tal como HPLC de fase inversa C18. El péptido purificado puede ser desalado adicionalmente por HPLC y liofilizado a forma seca. Preferentemente, los péptidos se almacenan en recipientes herméticos en nitrógeno.

Todas las formas de los péptidos de la **SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, o SEQ ID NO:8**, incluido ácido libre, base libre, formas zwitteriónicas, formas cristalinas isomorfas, todas las formas quirales, enantioméricas, racémicas, hidratos, solvatos, sales e hidratos de sal ácida, se contemplan dentro del alcance de la presente invención. El ácido libre y las sales de sodio, potasio y calcio son las formas preferidas.

- 35 Los péptidos de la **SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, o SEQ ID NO:8** de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos y pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Por tanto, todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura son a propósito, a no ser que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica concretas. Se sabe bien, en la técnica, cómo preparar y aislar tales formas ópticamente activas. Por ejemplo, las mezclas de estereoisómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales que incluyen, pero sin limitación, resolución de formas racémicas, cromatografía normal, de fase inversa y quiral, formación preferencial de sal, recristalización y similares, o síntesis quiral a partir de materiales de partida quirales o síntesis deliberada de centros quirales diana.

- 45 Tal como se entenderá fácilmente, los grupos funcionales presentes pueden contener grupos protectores durante el curso de la síntesis. Los grupos protectores son conocidos *per se* como grupos funcionales químicos que pueden ser agregados y eliminados selectivamente de las funcionalidades, tales como grupos hidroxilo y grupos carboxilo. Estos grupos están presentes en un compuesto químico para hacer que dicha funcionalidad sea inerte a las condiciones de reacción química a las que está expuesto el compuesto. Se puede emplear cualquiera de una variedad de grupos protectores con la presente invención. Los grupos protectores preferidos incluyen el grupo benciloxicarbonilo y el grupo tert-butiloxicarbonilo. Otros grupos protectores preferidos que pueden emplearse de acuerdo con la presente invención se pueden describir en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis 2ª. Ed., Wiley & Sons, 1991.

- 55 Los kits farmacéuticos útiles en, por ejemplo, el tratamiento de la diabetes, la actividad anormal de los adipocitos y la resistencia a la insulina, que comprenden una cantidad efectiva de péptido de la **SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, o SEQ ID NO:8** o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en uno o más recipientes estériles, también están dentro del ámbito de la presente invención. La esterilización del recipiente se puede llevar a cabo utilizando una metodología de esterilización convencional bien conocida por los expertos en la materia. Los

recipientes de materiales estériles pueden comprender recipientes separados, o uno o más recipientes de múltiples partes, como se ejemplifica en el recipiente de dos partes UNIVIAL™ (disponible de Abbott Labs, Chicago, Illinois), según se desee. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de diversos componentes del kit farmacéutico convencional, tales como, por ejemplo, viales adicionales para mezclar los componentes, etc., como será evidente fácilmente para los expertos en la materia. Las instrucciones, ya sea como hojas sueltas o como etiquetas, que indican las cantidades de los componentes a administrar, las pautas de administración y/o las pautas para mezclar los componentes, también pueden incluirse en el kit.

La presente invención se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos, en el que todas las partes y porcentajes son en peso, a menos que se indique otra cosa. Debe entenderse que estos ejemplos, si bien indican realizaciones preferidas de la invención, se proporcionan solamente a modo de ilustración.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de la SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 8

Los péptidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, y SEQ ID NO:8 se sintetizaron utilizando la metodología de síntesis de péptidos en fase sólida convencional:

SEQ ID NO:1 (ECM32)	VVAAAFVHFYGVSNLQEFYRGLGEGGCTDDTLL
SEQ ID NO:2 (ECM30)	HVLVAAAFVHFYGVSNLQEFYRGLGEGGCT
SEQ ID NO:5 (ECM25)	HFYGVSNLQEFYRGLGEGGCTDDTLL
SEQ ID NO:6 (ECM 10)	VVAAAFVHFY
SEQ ID NO:7 (ECM 12)	HFYGVSNLQEFR
SEQ ID NO:8 (ECM:9):	SGCTDDTLL

Se utilizaron protocolos de síntesis convencionales basados en la química de Fmoc. Después de la síntesis, los péptidos brutos se escindieron del soporte sólido y se eliminaron los grupos protectores de la cadena lateral. Los péptidos brutos se purificaron mediante HPLC de fase inversa C18 utilizando el instrumento Varian SD-2. Los péptidos se eluyeron con un gradiente de Tampón B durante 30 minutos (Tampón A: fase acuosa con 0,1% de TFA, pH 2,5 y tampón B: acetonitrilo; caudal de 600 ml/min y detección a 230 nm). El péptido purificado se desaló adicionalmente por HPLC y liofilizó a forma seca. Los péptidos se caracterizaron mediante análisis de HPLC analítico y análisis de espectrometría de masas y a continuación se empaquetaron en viales sellados llenos de nitrógeno.

Ejemplo 2: Pruebas de Glucosa e Insulina en Plasma en Ratas Normales

Los péptidos de la SEQ ID NO: 1 (ECM32) y la SEQ ID NO: 2 (ECM30) (no de acuerdo con la invención) se probaron tratando grupos de ratas normales de 6 a 8 animales con 2 mg/ml en solución salina por vía intravenosa y se compararon con un grupo de control no tratado (solamente solución salina al 0,9%). Los tres grupos se mantuvieron en ayunas el día 0. La glucosa plasmática en ayunas y la insulina se midieron el día 1 a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos después de la dosis de glucosa (5 ml/kg). También se midieron los niveles plasmáticos de ECM30 y ECM32. Los gráficos de los datos se muestran en la FIGURA 1 y la FIGURA 2, para el nivel de insulina en ng/ml y el nivel de glucosa en mg/dl, respectivamente, en función del tiempo.

Ambos péptidos de la SEQ ID NO: 1 (ECM32) y SEQ ID NO: 2 (ECM30) mostraron un ascenso marcado en la insulina plasmática en comparación con el grupo de control en varios puntos de tiempo. Para la ECM30, el pico de insulina fue el doble del observado para el control en los puntos de tiempo de 30 minutos. Como todas las ratas eran normales (es decir, no diabéticas), la glucosa alcanzó su punto máximo a los 30 minutos a 175-210 mg/dl en todos los casos. Se entiende que se generó suficiente insulina en el caso normal para saturar la señalización. Esto apoya que la secuencia peptídica de péptidos de la SEQ ID NO:1 (ECM32) y la SEQ ID NO:2 (ECM30) o porciones de la misma pueden actuar como agentes sensibilizadores de la insulina.

Ejemplo 3 (no de acuerdo con la invención): Pruebas de Glucosa e Insulina en Plasma en Ratas Diabéticas

El péptido de la SEQ ID NO:2 (ECM30) se probó tratando grupos de ratas diabéticas de 8 animales con 2 mg/ml y 10 mg/ml en solución salina por vía intravenosa y se comparó con un grupo control (albúmina de suero bovino en solución salina). Los tres grupos se mantuvieron en ayunas el día 0. La glucosa plasmática en ayunas y la insulina se midieron el día 1 a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos después de la dosis de glucosa. Los gráficos de los datos se muestran en la FIGURA 3 y la FIGURA 4, para el nivel de insulina y el % de glucosa pre-dosis en ng/ml, respectivamente, en función del tiempo. ECM30 no aumentó la insulina.

Ejemplo 4: Enzimas de escisión

Las enzimas de escisión para ECM32 también son posibles dianas terapéuticas. La secuencia de ECM32 en el sitio de escisión se emparejó con la Elastasa (X-VV) y ADAM17 (X-VVAA) como enzimas potenciales (proteasas) capaces de escindir o unirse a ECM32. Los péptidos de la **SEQ ID NO: 1** (ECM32) y la **SEQ ID NO: 2** (ECM30) (no de acuerdo con la invención) se probaron a niveles de 0 mg/l, 12,5 mg/l, 25 mg/l y 50 mg/l para su efecto sobre las enzimas de escisión.

Se encontró que ECM32 tiene un fuerte efecto inhibitorio sobre ADAM-17, como se muestra en la **FIGURA 5**. El ECM30 no escindido no inhibió significativamente las actividades de ADAM-17, como se muestra en la **FIGURA 6**. Ni ECM30 ni ECM32 mostraron inhibición de la elastasa. ECM30 y/o ECM32 también están potencialmente unidos a la enzima de degradación de la insulina IDE (L-V), ya que se observó una inhibición de la IDE con ECM32. ADAM-17 e IDE afectan a la concentración de insulina. Estos datos muestran que ECM32 tiene un efecto inhibitorio sobre varias proteasas que afectan a las concentraciones de insulina. Este dato también muestra que ECM32 puede estar formado por varias proteasas.

ECM30 no carecía de ECM32 natural, pero tenían niveles más bajos que las ratas normales. La función de ADAM-17 e IDE en estas ratas podría alterarse y conducir al estado de enfermedad. Sin pretender quedar ligados a teoría alguna, se cree que la IDE no es tan inhibida por ECM30 en ratas diabéticas debido a la actividad de ADAM-17 alterada.

Ejemplo 5: Efecto de la Inyección de ECM32 sobre la Resistencia a la Insulina

Se evaluó el efecto de la inyección de ECM32 (**SEQ ID NO:1**) sobre la resistencia a la insulina en la glucosa en ratas diabéticas. Los resultados del modelo de determinación de homeostasis de resistencia (HOMO-IR) para ECM32 (**SEQ ID NO:1**) y control (sin ECM32) se muestran en la **FIGURA 7**.

Ejemplo 6: Efecto sobre el Nivel de Glucosa en Plasma

Se evaluó el efecto de ECM32 (**SEQ ID NO:1**) y ECM30 (**SEQ ID NO:2**) (no de acuerdo con la invención) sobre los niveles de glucosa en plasma en ratas normales y diabéticas. Los péptidos se inyectaron a 2 mg/kg junto con un grupo de control. ECM32 redujo los niveles de glucosa, como se esperaría por el aumento de la insulina. ECM30 también redujo los niveles de glucosa, pero en puntos de tiempo más largos. Esto podría ser debido a la escisión de ECM30 por ADAM-17 en formas inhibitorias de IDE *in vivo*. Los resultados se muestran en la **FIGURA 8**.

Ejemplo 7: Efecto sobre los Niveles de Adiponectina Plasmática y ECM32

Se evaluó el efecto de ECM32 (**SEQ ID NO: 1**) en los niveles plasmáticos de adiponectina y ECM32 en ratas normales y diabéticas. Los péptidos se inyectaron a 2 mg/kg junto con un grupo de control. Los resultados se muestran en la **TABLA 2** a continuación.

TABLA 2

Media ± SD	Adiponectina en Plasma (µg/ml)		ECM32 (AdipoR1) en Plasma (ng/ml)	
	Control	(2 mg/kg 120 min)	Control	(2 mg/kg 120 min)
Ratas Normales (SD)	24,09 ±3,72	20,00 ±8,07	98,80 ±22,95	112,94 ±18,49
Ratas Diabéticas (ZDF)	20,85 ±3,94	20,46 ±3,41	63,66 ±7,98	95,08 ±36,13

Ejemplo 8: Inhibición de la actividad de IDE

Se evaluó el efecto de ECM32 (**SEQ ID NO:1**) y ECM30 (**SEQ ID NO:2**) (no de acuerdo con la invención) sobre la actividad IDE a lo largo del tiempo a cuatro niveles de dosis diferentes (0, 12.5, 25 y 50 µg/ml para ECM32 y 0, 25, 50 y 100 µg/ml para ECM30). Los resultados se muestran en la **FIGURA 9** para ECM32 (**SEQ ID NO:1**) y en la **FIGURA 10** para ECM30 (**SEQ ID NO:2**). Como puede verse en estas figuras, ECM32 inhibe la actividad de IDE a lo largo del tiempo, pero ECM30 no tiene un efecto significativo en IDE a lo largo del tiempo.

Ejemplo 9: Inhibición de la actividad de ADAM-17

Se evaluó el efecto de ECM32 (**SEQ ID NO:1**), ECM30 (**SEQ ID NO:2**) (no de acuerdo con la invención), ECM25 (**SEQ ID NO:5**), ECM10 (**SEQ ID NO:6**), ECM12 (**SEQ ID NO:7**) y ECM9 (**SEQ ID NO: 8**) sobre la actividad ADAM-17. Los resultados se muestran en la **TABLA 3** a continuación. Como puede verse a partir de la tabla, ECM32 (**SEQ ID NO:1**), ECM25 (**SEQ ID NO:5**), ECM10 (**SEQ ID NO:6**), ECM12 (**SEQ ID NO:7**), y ECM9 (**SEQ ID NO:8**) inhiben la actividad de IDE, pero ECM30 no tiene un efecto significativo sobre IDE. Como puede verse también a partir de la tabla, ECM32

(SEQ ID NO:1) inhibe la actividad de ADAM-17, pero ECM30 (SEQ ID NO:2) (no de acuerdo con la invención), ECM25 (SEQ ID NO:5), ECM10 (SEQ ID NO:6), ECM12 (SEQ ID NO:7), y ECM9 (SEQ ID NO:8) no tienen un efecto significativo sobre la actividad de ADAM-17.

TABLA 3

Péptido	Masa MALDI	Inhibición de ADAM 17	Inhibición de IDE
ECM 30 (SEQ ID NO:2)	3284,6	negativa	negativa
ECM 32 (SEQ ID NO:1)	3494,3	positiva	positiva
ECM 25 (SEQ ID NO:5)	-	negativa	positiva
ECM 10 (VY-10) VVAAAFVHFY (SEQ ID NO:6)	1123,3	negativa	positiva
ECM12 (HR-12-3) HFYGVSNLQEFR (SEQ ID NO:7)	1496,6	negativa	positiva
ECM 9 (SL-9-2) SGCTDDTLL (SEQ ID NO:8)	924,5	negativa	positiva

- 5 Cuando los rangos se usan en el presente documento para las propiedades físicas, tales como el peso molecular, o las propiedades químicas, tales como las fórmulas químicas, todas las combinaciones y subcombinaciones de los rangos de realizaciones específicas del mismo están destinadas a ser incluidas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende, un vehículo farmacéuticamente aceptable y un péptido purificado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido tiene al menos un 75% de identidad con al menos un péptido seleccionado del grupo que consiste en la SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 8.
2. Una composición de la reivindicación 1, en donde dicho péptido tiene al menos un 90 % de identidad con al menos un péptido seleccionado del grupo que consiste en la SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 8.
- 10 3. Una composición de la reivindicación 1, en donde dicho péptido tiene al menos un 95 %, preferentemente al menos un 97 %, más preferentemente al menos un 98 % de identidad con al menos un péptido seleccionado del grupo que consiste en la SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 8.
4. Una composición como se reivindica en una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha composición está liofilizada.
- 15 5. Una composición como se reivindica en una de las reivindicaciones 1 a 3 formulada como una forma de dosificación inyectable, comprendiendo además la composición al menos un disolvente para dicho péptido.
6. Una composición de la reivindicación 5, en donde dicho disolvente es una solución salina isotónica.
7. Una composición como se reivindica en una de las reivindicaciones 1 a 3 formulada como una forma de dosificación inhalable, comprendiendo la composición al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para la administración de dicho péptido mediante inhalación.
- 20 8. Un kit, que comprende:
instrucciones para administrar una forma de dosificación inyectable o inhalable a un paciente;
un recipiente que comprende una composición de una de las reivindicaciones 1 a 4; y
un recipiente que comprende un disolvente farmacéuticamente aceptable para dicha composición.
- 25 9. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la diabetes o de la resistencia a la insulina en un paciente, comprendiendo dicha composición un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene al menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO:1.
10. La composición farmacéutica para su uso tal como se reivindica en la reivindicación 9, en donde dicha diabetes es diabetes de tipo I, diabetes de tipo II o diabetes gestacional.
- 30 11. Una composición farmacéutica para uso tal como se reivindica en la reivindicación 9 o en la reivindicación 10, en donde dicho péptido tiene al menos un 90 %, preferentemente al menos un 95 % de identidad con la SEQ ID NO:1.
12. Una composición farmacéutica para su uso tal como se reivindica en la reivindicación 11, en donde dicho péptido tiene al menos un 97 %, preferentemente al menos un 98 % de identidad con la SEQ ID NO:1.

FIGURA 1

Siemens MSD 001: OGTT- Glucosa

Hsd:SD, 9 semanas de edad, 5008, N=8
 Glucosa dosificada por vía oral en tiempo 0, 5 ml/kg
 Fármaco administrado por vía intravenosa en el momento 0, 1 ml/kg
 Animales en ayunas durante 16 h

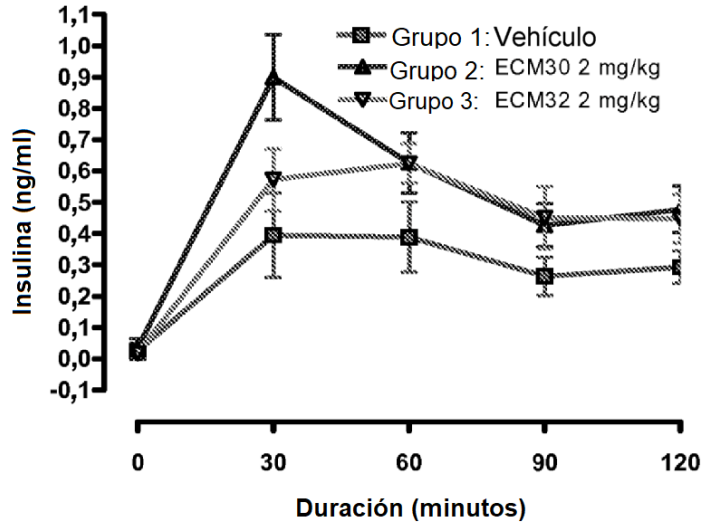


FIGURA 2

Siemens MSD 001: OGTT-Glucosa

Hsd:SD, 9 semanas de edad, 5008, N=8
 Glucosa dosificada por vía oral en tiempo 0, 5 ml/kg
 Fármaco administrado por vía intravenosa en el momento 0, 1 ml/kg
 Animales en ayunas durante 16 h

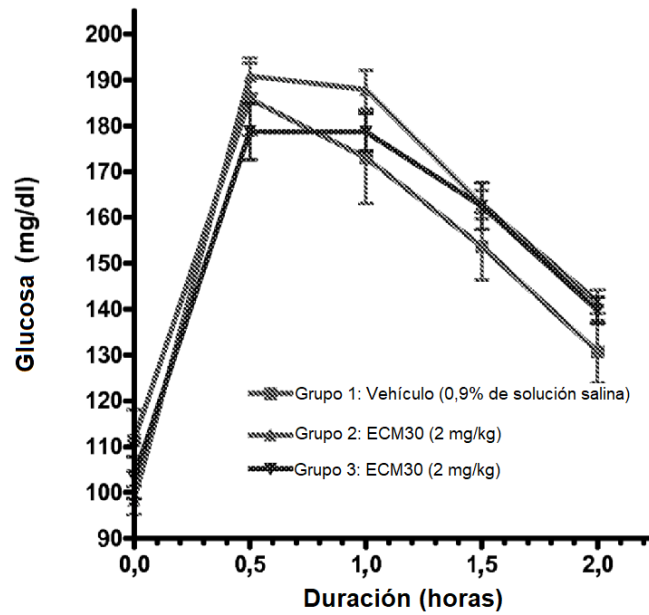


FIGURA 3

Siemens MSD 002:OGTT-Insulina
Línea de base corregida de insulina (OGTT)

Macho ZDF: 9 semanas de edad. 5008 N=8
 Glucosa dosificada por vía oral en tiempo 0, 5 ml/kg
 Fármaco administrado por vía intravenosa en el momento 0, 1 ml/kg
 Animales en ayunas durante 4 h

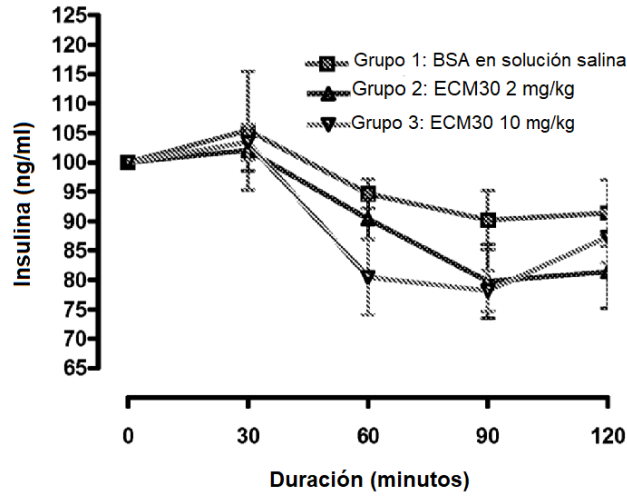


FIGURA 4

Siemens MSD: 002
Línea de base corregida de glucosa (OGTT)

Macho ZDF: 9 semanas de edad, 5005, N=8
 Glucosa dosificada por vía oral en tiempo 0, 5 ml/kg
 Fármaco administrado por vía intravenosa en el momento 0, 1 ml/kg
 Animales en ayunas durante 4 h

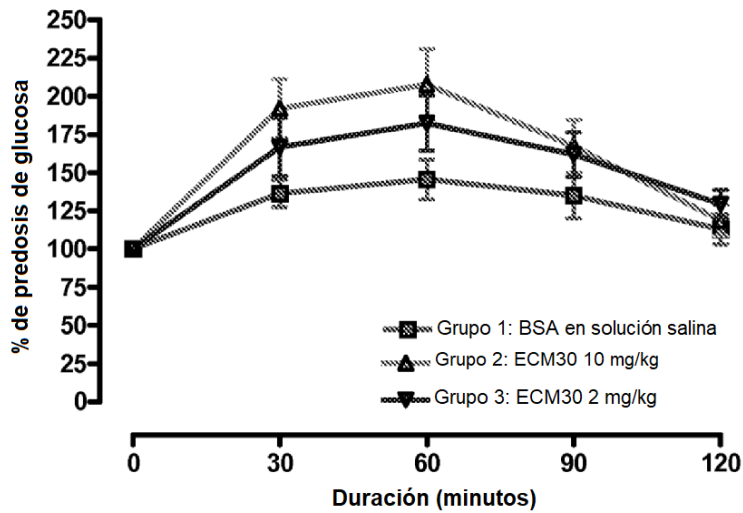


FIGURA 5

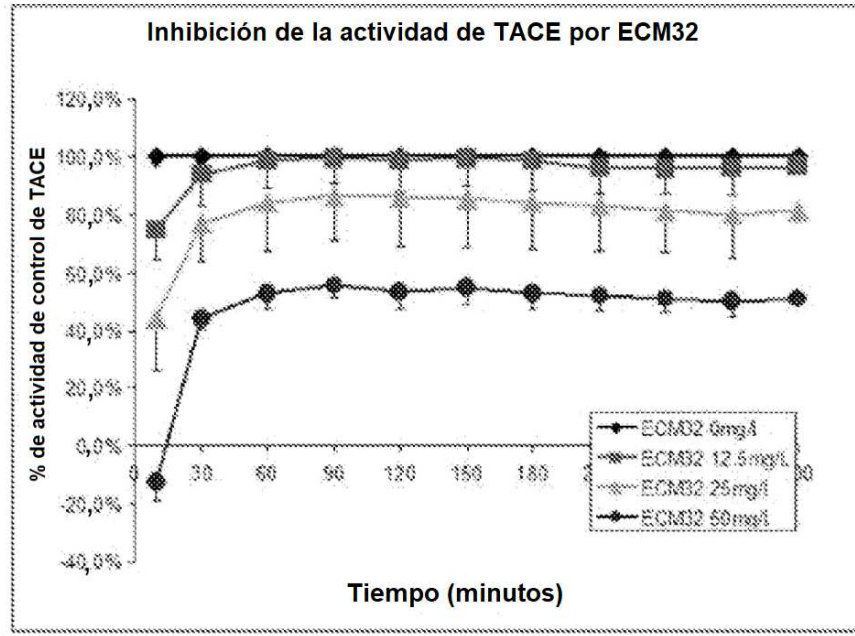


FIGURA 6

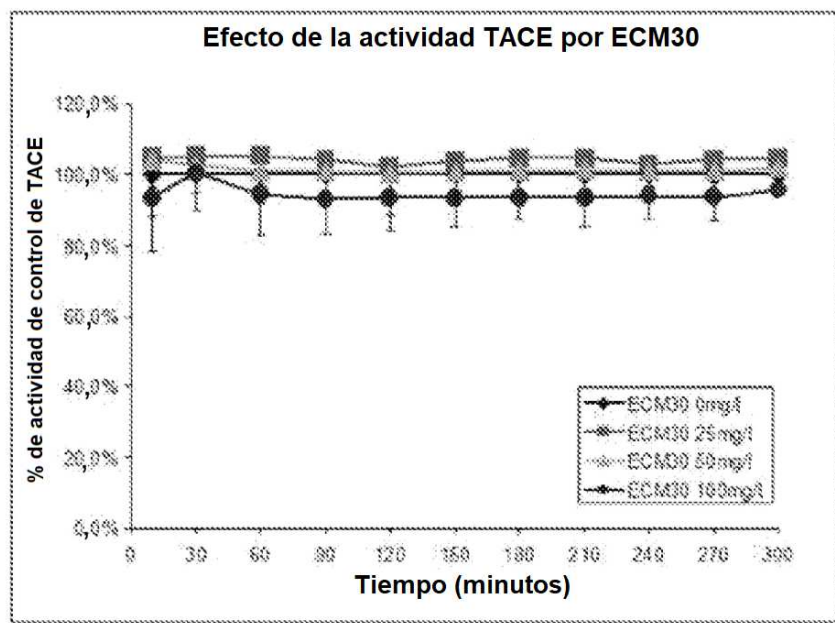


FIGURA 7

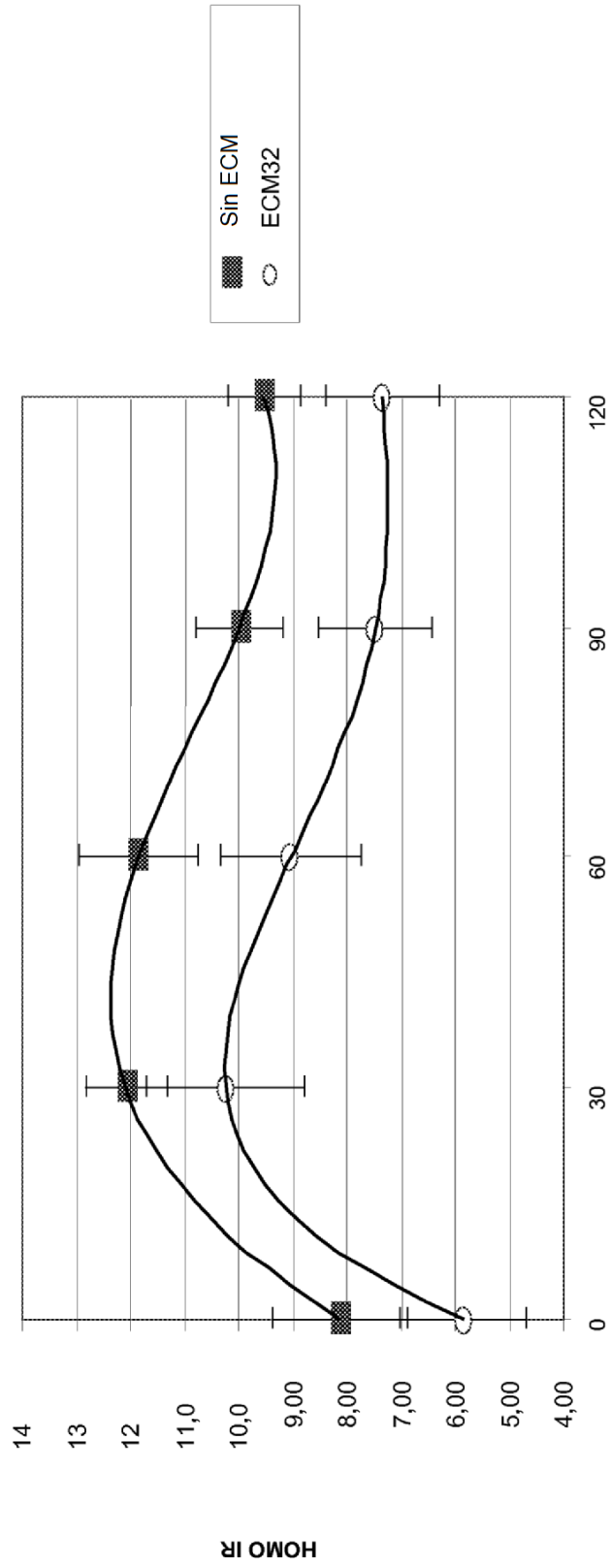


FIGURA 8

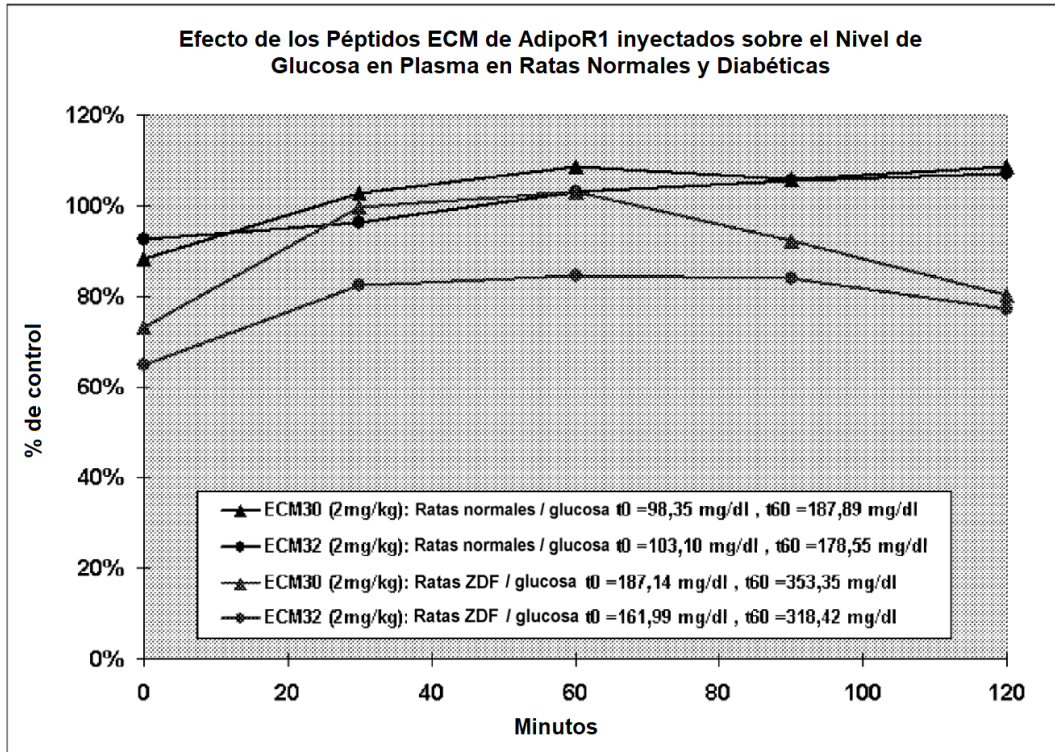


FIGURA 9

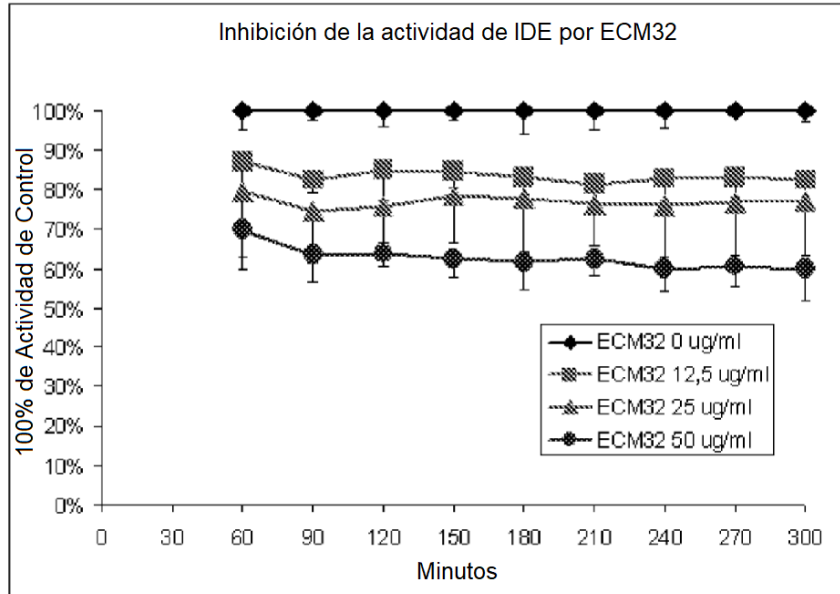


FIGURA 10

