

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 500**

51 Int. Cl.:

A61K 38/08 (2009.01)

A61K 38/16 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2015 PCT/KR2015/007707**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2016 WO16013897**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2015 E 15807777 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019 EP 3189849**

54 Título: **Péptidos para prevenir o tratar la obesidad**

30 Prioridad:

24.07.2014 KR 20140094182

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.04.2020

73 Titular/es:

**SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB
FOUNDATION (50.0%)
1, Gwanak-ro, Iwol-myeon
Seoul 151-015, KR y
NANO INTELLIGENT BIOMEDICAL ENGINEERING
CO. LTD (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CHUNG, CHONG-PYOUNG;
PARK, YOON JEONG;
LEE, JUE-YEON;
SUH, JIN SOOK;
JO, IN HO y
PARK, YOON SHIN**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 755 500 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

Péptidos para prevenir o tratar la obesidad

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo péptido inhibidor de la acumulación de grasa, una composición farmacéutica para prevenir o tratar la obesidad, que contiene el péptido, y un alimento funcional saludable para prevenir o aliviar la obesidad, que contiene el péptido y, más en particular, a un péptido inhibidor de la acumulación de grasa
10 que esencialmente comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 1, una composición farmacéutica para prevenir o tratar la obesidad, que contiene el péptido, y un alimento funcional saludable para prevenir o aliviar la obesidad, que contiene el péptido.

15 **Antecedentes de la técnica**

Actualmente, la población obesa está aumentando gradualmente. La obesidad es una enfermedad grave que provoca diabetes, hiperlipidemia y enfermedades cardiovasculares que conducen a la muerte. La obesidad es un problema social y sanitario grave no solo en los países avanzados, incluyendo los EE.UU., sino también en Corea. En los Estados Unidos, los costes para el tratamiento de la obesidad representan aproximadamente el 6 % de los costes
20 totales relacionados con la sanidad y, en Corea, el tamaño del mercado del tratamiento de la obesidad se acerca a un billón de won (moneda coreana). Los agentes para el tratamiento de la obesidad son mejoradores representativos de la calidad de vida (CDV) junto con los agentes para el tratamiento de la disfunción eréctil y los agentes para el tratamiento de la pérdida del cabello.

La obesidad se refiere a una afección en la que los adipocitos en el cuerpo proliferan y se diferencian debido a trastornos metabólicos y, por tanto, la grasa se acumula excesivamente. Si la absorción de energía es superior al consumo de energía, el número y el volumen de los adipocitos aumentan, dando como resultado un aumento en la masa de tejido adiposo (Otto et al, *Crit Rev Biochem Mol Biol.*, 40(4): 229-242, 2005). La obesidad a nivel celular se entiende como el aumento en el número y el volumen de los adipocitos provocado por la estimulación de la proliferación y la diferenciación de los adipocitos (Hirsch et al, *Clin Endocrinol Metab.*, 5(2): 299-311, 1976).
25

Los métodos actuales para tratar la obesidad incluyen métodos independientes de fármacos en los que se consume un exceso de energía a través del ejercicio. En los métodos para tratar la obesidad con fármacos, se usan supresores del apetito que suprimen el apetito para limitar la captación de calorías, inhibidores de la lipasa, laxantes formadores de masa, agentes estimuladores de la energía, etc. El supresor del apetito sibutramina es un fármaco que se usó originalmente como antidepresivo y presenta el efecto de inhibir la recaptación de serotonina en la sinapsis para proporcionar de este modo saciedad rápida. Sin embargo, se publicó que este fármaco tiene diversos efectos secundarios, incluyendo acción cardiovascular, acción central, trastornos hepáticos y trastornos renales. El orlistat actúa para descargar la grasa del cuerpo mediante la inhibición de la función de la enzima digestiva lipasa que degrada
35 la grasa para ayudar a la absorción de grasa en el cuerpo. Sin embargo, se sabe que el orlistat tiene un efecto secundario grave, tal como la incontinencia fecal, y el efecto del mismo no puede garantizarse en el caso de los coreanos que viven en gran medida a base de hidratos de carbono.

40 Troke, Rachel C., Tricia M. Tan y Steve R. Bloom. desvelan el uso de hormonas intestinales tales como GLP-1, PYY, PP y oxintomodulina en el tratamiento de la obesidad ("*The future role of gut hormones in the treatment of obesity*"). *Therapeutic advances in chronic disease* 5, n.º 1 (2014): 4-14.

El documento EP 2 615 116 A1 desvela péptidos que tienen capacidad de regeneración de tejido óseo.

50 El documento WO 2007/089084 A1 desvela péptidos, una composición farmacéutica que comprende un material de injerto óseo, un armazón para aplicaciones de ingeniería de tejidos y péptidos de unión a colágeno de tipo I.

En particular, en el caso de las mujeres, los niveles de estrógeno disminuyen después de la menopausia a la vez que se acumula grasa abdominal. Además, el riesgo de complicaciones tales como diabetes de tipo 2, enfermedades cardiovasculares u osteoporosis, también aumenta. El estrógeno es una hormona importante que es secretada por el ovario femenino y está implicada en el desarrollo de las membranas mucosas uterinas y las glándulas mamarias, la aparición de caracteres sexuales secundarios femeninos, el control de los ciclos sexuales y el mantenimiento del embarazo. En los últimos años, se publicó que las hormonas femeninas están implicadas en el tejido no reproductivo (es decir, estructura ósea), vasos sanguíneos cardíacos (metabolismo lipídico), demencia, cáncer de colon, dientes, degeneración macular, adipolisis, producción de tejido de piel y colágeno, etc. y, por tanto, desempeñan una función muy importante en la salud de las mujeres. En el caso de la terapia hormonal sustitutiva (THS) que es una posible terapia de alivio de los síntomas de la menopausia durante un tiempo, la THS tiene un alto riesgo de provocar cáncer de mama, ataque cardíaco, ictus, enfermedades cardiovasculares, etc., cuando se aplica durante un período de tiempo prolongado. Por esta razón, la FDA anunció la prohibición de la administración a largo plazo de fármacos hormonales femeninos.
65

Por tanto, existe una necesidad urgente de un nuevo agente de tratamiento de la obesidad que provoque menos efectos secundarios y tenga efectos garantizados, y la demanda de este agente de tratamiento de la obesidad aumenta continuamente.

5 En consecuencia, los presentes inventores han realizado esfuerzos exhaustivos para resolver los problemas descritos anteriormente que se producen en la técnica. Como resultado, los presentes inventores han desarrollado un nuevo péptido inhibidor de la acumulación de grasa que tiene la función de inhibir la diferenciación de las células madre mesenquimatosas en adipocitos para inhibir de este modo la acumulación de tejido adiposo, similar al estrógeno, y han descubierto que el péptido desarrollado tiene el efecto de prevenir o tratar la obesidad, completando de este modo la presente invención.

La realización de la presente invención se refleja en la reivindicación independiente 1.

Las realizaciones preferidas se reflejan en las reivindicaciones dependientes 2 a 10.

Divulgación de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar un péptido inhibidor de la acumulación de grasa que tiene la función de inhibir la diferenciación de las células madre mesenquimatosas en adipocitos para inhibir de este modo la acumulación de tejido adiposo, similar al estrógeno.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para prevenir o tratar la obesidad y un alimento funcional saludable para prevenir o aliviar la obesidad, que contiene el péptido inhibidor de la acumulación de grasa anterior.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un método para prevenir o tratar la obesidad, que comprende administrar la composición farmacéutica anterior que contiene el péptido inhibidor de la acumulación de grasa.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar el uso de la composición farmacéutica anterior que contiene el péptido inhibidor de la acumulación de grasa, para la prevención o el tratamiento de la obesidad.

Para conseguir los objetos anteriores, la presente invención proporciona un péptido inhibidor de la acumulación de grasa que esencialmente comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 1.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar la obesidad y un alimento funcional saludable para prevenir o aliviar la obesidad, que contiene el péptido inhibidor de la acumulación de grasa anterior.

La presente invención también proporciona un método para prevenir o tratar la obesidad, que comprende administrar la composición farmacéutica anterior que contiene el péptido inhibidor de la acumulación de grasa.

La presente invención también proporciona el uso de la composición farmacéutica anterior que contiene el péptido inhibidor de la acumulación de grasa, para la prevención o el tratamiento de la obesidad.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra la inhibición de la diferenciación de células madre mesenquimatosas en adipocitos por el péptido inhibidor de la acumulación de grasa de acuerdo con la presente invención. Específicamente, la FIG. 1A es una imagen de adipocitos teñidos con Aceite Rojo O y la FIG. 1B muestra la absorbancia del Aceite Rojo O libre.

La FIG. 2 muestra la inhibición de la diferenciación de células madre mesenquimatosas en adipocitos por el péptido inhibidor de la acumulación de grasa de acuerdo con la presente invención y muestra los resultados de la electroforesis de los productos de PCR obtenidos en el Ejemplo 2.

La FIG. 3 muestra los resultados de medir el cambio en el peso corporal provocado por el péptido inhibidor de la acumulación de grasa de acuerdo con la presente invención, en el Ejemplo 3.

La FIG. 4 muestra los resultados de medir el cambio en el peso de la grasa total provocado por el péptido inhibidor de la acumulación de grasa de acuerdo con la presente invención, en el Ejemplo 3.

La FIG. 5 muestra los resultados de medir el cambio en el peso de la grasa total/peso corporal provocado por el péptido inhibidor de la acumulación de grasa de acuerdo con la presente invención, en el Ejemplo 3.

La FIG. 6 muestra los resultados de medir el cambio en el peso de la grasa subcutánea provocado por el péptido inhibidor de la acumulación de grasa de acuerdo con la presente invención, en el Ejemplo 3.

La FIG. 7 muestra los resultados de medir el cambio en el peso de la grasa subcutánea/peso corporal provocado por el péptido inhibidor de la acumulación de grasa de acuerdo con la presente invención, en el Ejemplo 3.

La FIG. 8 muestra los resultados de medir el cambio en el peso hepático/peso corporal provocado por el péptido inhibidor de la acumulación de grasa de acuerdo con la presente invención, en el Ejemplo 3.

La FIG. 9 muestra los resultados de medir el cambio en el peso renal/peso corporal provocado por el péptido inhibidor de la acumulación de grasa de acuerdo con la presente invención, en el Ejemplo 3.

Mejor modo de realizar la invención

- 5 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la invención. Generalmente, la nomenclatura utilizada en el presente documento y los métodos experimentales, que se describirán a continuación, son los bien conocidos y habitualmente empleados en la técnica.
- 10 En la presente invención, se preparó un nuevo péptido inhibidor de la acumulación de grasa, y se trataron ratones con el péptido preparado con el fin de examinar los efectos del péptido sobre la inhibición de la diferenciación de adipocitos y la acumulación de grasa. Como resultado, se descubrió que el péptido inhibidor de la acumulación de grasa tiene el efecto de inhibir la acumulación de grasa y, por tanto, puede usarse como agente de tratamiento de la obesidad.
- 15 En un aspecto, la presente invención se refiere a un péptido inhibidor de la acumulación de grasa que esencialmente comprende una secuencia de aminoácidos representada por la siguiente SEQ ID NO: 1:
SEQ ID NO 1: YGLRSKS
- 20 En la presente invención, el péptido inhibidor de la acumulación de grasa puede comprender una secuencia de aminoácidos representada por la siguiente SEQ ID NO 2:
SEQ ID NO 2: YGLRSKSKFRRPDIQYPDAT.
- En la presente invención, el péptido inhibidor de la acumulación de grasa puede actuar para inhibir la diferenciación de células madre mesenquimatosas en adipocitos.
- 25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para prevenir o tratar la obesidad, que contiene el péptido inhibidor de la acumulación de grasa anterior.
- En otro aspecto más, la presente invención se refiere a un método para prevenir o tratar la obesidad, que comprende administrar la composición farmacéutica anterior que contiene el péptido inhibidor de la acumulación de grasa.
- 30 En otro aspecto más, la presente invención se refiere al uso de la composición farmacéutica anterior que contiene el péptido inhibidor de la acumulación de grasa, para la prevención o el tratamiento de la obesidad.
- 35 Como se usa en el presente documento, el término "composición" tiene por objeto incluir no solo un producto que contiene un componente específico, sino también cualquier producto fabricado directa o indirectamente mediante la combinación de un componente específico.
- En la presente invención, la obesidad puede estar provocada por deficiencia de estrógenos.
- 40 En la presente invención, la composición farmacéutica puede comprender adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en solución salina fisiológica, agua estéril, solución de Ringer, solución salina tamponada, solución de dextrosa, solución de maltodextrina, glicerol y etanol, pero sin limitarse a esto.
- 45 En la presente invención, la composición farmacéutica puede contener adicionalmente al menos un aditivo seleccionado entre el grupo que consiste en un excipiente, un tampón, un conservante antimicrobiano, un tensioactivo, un antioxidante, un ajustador de la tonicidad, un conservante, un espesante y un modificador de la viscosidad, pero sin limitarse a esto.
- 50 En la presente invención, la composición farmacéutica puede formularse para la administración oral, la administración por inyección o en forma de un agente gelificante para trasplante local, pero sin limitarse a esto. La composición de la presente invención puede prepararse en una formulación adecuada usando una técnica conocida (Joseph Price Remington, *Remington's Pharmaceutical Science*, 17^a edición, Mack Publishing Company, Easton PA).
- 55 La composición farmacéutica para prevenir o tratar la obesidad de acuerdo con la presente invención puede administrarse a través de vías que se usan habitualmente en el campo médico. La composición de la presente invención se administra preferentemente por vía parenteral. La composición de acuerdo con la presente invención puede administrarse, por ejemplo, por vía oral, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía intraarterial, por vía intramedular, por vía intraductal, por vía intracardíaca, por vía transdérmica, por vía subcutánea, por vía intraperitoneal, por vía intrarrectal, por vía sublingual o por vía tópica.
- 60 En la presente invención, el agente gelificante para el trasplante local comprende un polímero sintético tal como ácido polilactoglicólico, poloxámero o propilenglicol, o un polímero natural tal como colágeno, ácido algínico, ácido propilenglicol algínico, sulfato de condroitina o quitosano, pero sin limitarse a esto.
- 65 La dosis de la composición farmacéutica para prevenir o tratar la obesidad de acuerdo con la presente invención puede

variar dependiendo del peso del paciente, la edad, el sexo, el estado de salud y la dieta, el tiempo de administración, el modo de administración, la velocidad de excreción, la gravedad de la enfermedad, o similares, y puede ser determinada fácilmente por los expertos en la materia teniendo en cuenta los factores anteriores.

5 La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse como un agente terapéutico individual o en combinación con otros agentes terapéuticos, y puede administrarse secuencialmente o simultáneamente con agentes terapéuticos convencionales.

10 En la presente invención, el péptido inhibidor de la acumulación de grasa puede administrarse en una cantidad de preferentemente 1-60 mg, más preferentemente 3-30 mg, por kg de peso corporal de un sujeto que se ha de tratar.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un alimento funcional saludable para prevenir o aliviar la obesidad, que contiene el péptido inhibidor de la acumulación de grasa anterior.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "alimento funcional saludable" se refiere a un alimento que se prepara y se procesa a partir de materias primas o componentes que tienen funcionalidad útil para el cuerpo humano conforme a la ley N.º 6722 sobre el alimento funcional saludable, o se refiere a un alimento que se toma con el fin de controlar los nutrientes con respecto a la estructura y la función del cuerpo humano u obtener los efectos útiles con fines de salud tal como el fin fisiológicamente funcional.

20 El alimento funcional saludable de acuerdo con la presente invención puede formularse en una preparación de alimento funcional saludable típica conocida en la técnica. El alimento funcional saludable puede prepararse en forma de gránulos, comprimidos, píldoras, suspensiones, emulsiones, jarabes, chicles, tés, gelatinas, diversas bebidas, líquidos, bebidas alcohólicas o similares. No existe una limitación particular en el tipo de alimento funcional saludable.

25 El alimento funcional saludable de acuerdo con la presente invención puede ser cualquier forma galénica adecuada para la administración al cuerpo animal, incluyendo el cuerpo humano, más específicamente, cualquier forma convencional para la administración oral, por ejemplo, alimentos o piensos, aditivos y adyuvantes para alimentos o piensos, alimentos o piensos potenciados, una forma sólida tal como comprimidos, píldoras, gránulos, cápsulas y formulaciones en espuma, o una forma líquida tal como soluciones, suspensiones, emulsiones, bebidas y pastas. La composición de la presente invención puede contener nutrientes, vitaminas, electrolitos, edulcorantes, colorantes, ácidos orgánicos, conservantes, etc. Estos aditivos pueden usarse independientemente o en combinación.

35 Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a ejemplos. Será obvio para un experto habitual en la técnica que estos ejemplos solo tienen fines ilustrativos y no han de interpretarse limitantes del alcance de la presente invención.

40 **Ejemplo 1: Síntesis del péptido inhibidor de la acumulación de grasa**

Se sintetizó un péptido representado por la siguiente SEQ ID NO: 2 a partir del extremo C mediante un método de síntesis química en fase sólida de F-moc usando un sintetizador de péptidos:
SEQ ID NO 2: YGLRSKSKKFRPDQYDPAT

45 La secuencia peptídica sintetizada se separó de la resina, se lavó, se liofilizó y después se purificó mediante cromatografía líquida. El peso molecular del péptido purificado se analizó mediante MALDI.

50 **Ejemplo 2: Efecto inhibidor de la diferenciación de adipocitos del péptido inhibidor de la acumulación de grasa**

Se estudió el efecto del péptido inhibidor de la acumulación de grasa, preparado en el Ejemplo 1, sobre la diferenciación de adipocitos usando células madre mesenquimatosas (CMM).

55 Se cultivaron células madre mesenquimatosas (CMM) en DMEM que contenía antibiótico-antimicótico al 1 % y FBS al 10 %, y se almacenaron. A continuación, las células se cultivaron en medio de inducción de diferenciación de adipocitos (DMEM que contenía FBS al 10 %, dexametasona 10 µM, metil-isobutilxantina 0,5 mM, insulina 10 µg/ml, indometacina 10 mM y antibiótico-antimicótico al 1 %) durante 3 días y se cultivaron en medio de inducción de diferenciación de adipocitos (DMEM que contenía insulina 10 µg/ml, FBS al 10 % y antibiótico-antimicótico al 1 %) durante 3 días. Las células se cultivaron durante 14 días mientras el medio se reemplazó en el orden anterior, induciendo de este modo la diferenciación de las células. Durante el cultivo, se suministró continuamente una mezcla de 95 % de aire y 5 % de CO₂ mientras se mantenía una humedad del 100 % y una temperatura de 37 °C. El cultivo para la diferenciación se realizó durante un total de 14 días y el péptido preparado en el Ejemplo 1 se añadió cada vez que se reemplazó el medio. El péptido se añadió a concentraciones de 0, 10, 100 y 200 µg/ml.

65 Las células cultivadas en el medio de diferenciación se lavaron con PBS y se fijaron con formol al 10 % durante 1 hora. Se añadió a las células una solución de Aceite rojo O al 30 % diluido con isopropanol al 60 %, que después se

incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. Las células se lavaron con agua purificada y se observaron con un microscopio óptico. Después de la observación, se añadió isopropanol para disolver la grasa formada y se midió la absorbancia a 510 nm.

5 Como resultado, se pudo observar que la diferenciación de las células madre mesenquimatosas en adipocitos aumentó mediante el medio de diferenciación de adipocitos (FIG. 1). Además, se pudo observar microscópicamente que, a medida que aumentaba la concentración del péptido utilizado para tratar las células, disminuía la acumulación de la grasa teñida con Aceite rojo O (FIG. 1A). Además, cuando la grasa producida se disolvió y se midió la absorbancia a 510 nm, pudo observarse que, a medida que aumentaba la concentración del péptido, disminuía la absorbancia (FIG. 10 1B).

Además, del mismo modo descrito anteriormente, se trataron células madre mesenquimatosas con el péptido preparado en el Ejemplo 1. Se extrajo ARN de las células y se sometió a reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa (RT-PCR) usando cebadores para la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), que es un control, y la proteína 2 de adipocitos (aP2) y el receptor y activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR γ), que son marcadores de diferenciación de adipocitos. Los productos de la PCR se sometieron a electroforesis en gel de agarosa con el fin de comparar los niveles de expresión del control y los marcadores de diferenciación.

Como resultado, pudo observarse que, a medida que aumentaba la concentración del péptido utilizado para tratar las células, la expresión del gen de GAPDH de control no cambiaba, pero la expresión de los genes de marcadores de diferenciación de adipocitos (aP2 y PPAR γ) disminuía (FIG. 2).

Ejemplo 3: Efectos inhibidores de la acumulación de grasa y efectos tóxicos del péptido inhibidor de la acumulación de grasa

25 Se adquirieron y se aclimataron ratones ICR (Orient Bio, Corea) y se extrajo el ovario de los ratones para inducir la deficiencia de estrógenos, induciendo de este modo pérdida ósea y un aumento en el peso corporal de los ratones. Para la ovariectomía, los ratones ICR de 6 semanas de edad generalmente se anestesiaron mediante inyección intramuscular de una mezcla de 10 mg/kg de xilazina (Rompun®, Bayer, Corea) y 100 mg/kg de ketamina (Ketalar®, 30 Yuhan Corp., Corea) en la región femoral de los ratones. El ovario presente debajo de ambos riñones se extirpó cuidadosamente y los ratones se suturaron de acuerdo con un método convencional. A los ratones se les inyectó por vía intramuscular 3 mg/kg de gentamicina (Gentamicin®, Choongwae Pharma Corp., Corea) y después se guardaron. A partir de 3 meses después de la ovariectomía, el péptido preparado en el Ejemplo 1 se administró por vía 35 intraabdominal a los ratones dos veces por semana durante un total de 8 semanas. Los animales de ensayo se dividieron en 7 grupos de ensayo como se muestra en la Tabla 1 a continuación y se midió el cambio en el peso corporal y la acumulación de grasa de los ratones.

Tabla 1: División de animales de ensayo

	Normal	Simulado (Pseudo-OVX)-PBS	Simulado (Pseudo-OVX)-HP	OVX		
				Control	LP	HP
Materiales de tratamiento (concentración, $\mu\text{g}/25\text{ g}$ de ratones)	PBS	PBS	Péptido de la SEQ ID NO: 2 (600 μg)	PBS	Péptido de la SEQ ID NO: 2 (60 μg)	Péptido de la SEQ ID NO: 2 (600 μg)
Número (cabezas)	10	5	5	10	10	10
[Normal: grupo normal; Simulado (Pseudo-OVX): grupo de ensayo no ovariectomizado; OVX: grupo de ensayo ovariectomizado; Control: grupo de control; LP: péptido de baja concentración (60 $\mu\text{g}/25\text{ g}$ de ratón); HP: péptido de alta concentración (600 $\mu\text{g}/25\text{ g}$ de ratón)]						

40 Cuando se observó el cambio en el peso corporal de los ratones, pudo observarse que el peso corporal y el peso de la grasa total del grupo de ensayo ovariectomizado aumentaron y que el grupo OVX-PBS mostró un aumento significativo en el peso corporal en comparación con el grupo normal. Además, pudo observarse que el peso de la grasa total y el peso de la grasa total/peso corporal fueron significativamente mayores en el grupo OVX-PBS que en el grupo normal, pero disminuyeron significativamente en el grupo de ensayo tratado con el péptido, lo que sugiere 45 que el péptido inhibe la acumulación de grasa (FIG. 3 a 5).

Cuando se observó el cambio en el peso de la grasa subcutánea de los ratones, pudo observarse que el peso de la grasa subcutánea cambió mucho más que el peso de la grasa total. Además, pudo observarse que, en el grupo de ensayo ovariectomizado, el peso de la grasa subcutánea aumentó significativamente, pero en el grupo de ensayo 50 tratado con el péptido, el peso de la grasa subcutánea disminuyó (FIG. 6 y 7).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de la obesidad, que contiene el péptido inhibidor de la acumulación de grasa, en la que dicho péptido inhibidor de la acumulación de grasa comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 1 o la SEQ ID NO: 2.
2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la obesidad es la obesidad provocada por la deficiencia de estrógenos.
- 10 3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica comprende adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable es al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en solución salina fisiológica, agua estéril, solución de Ringer, solución salina tamponada, solución de dextrosa, solución de maltodextrina, glicerol y etanol.
- 20 5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica contiene adicionalmente al menos un aditivo seleccionado entre el grupo que consiste en un excipiente, un tampón, un conservante antimicrobiano, un tensioactivo, un antioxidante, un ajustador de la tonicidad, un conservante, un espesante y un modificador de viscosidad.
- 25 6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica se formula para la administración oral, la administración por inyección o en forma de un agente gelificante para el trasplante local.
- 30 7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el agente gelificante para el trasplante local comprende un polímero sintético o un polímero natural.
- 35 8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el polímero sintético es uno cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en ácido polilactoglicólico, poloxámero y propilenglicol.
9. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el polímero sintético es uno cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en colágeno, ácido algínico, ácido propilenglicol algínico, sulfato de condroitina y quitosano.
- 40 10. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el péptido inhibidor de la acumulación de grasa se administra en una cantidad de 1-60 mg por kg de peso corporal de un sujeto que se ha de tratar.

FIG. 1

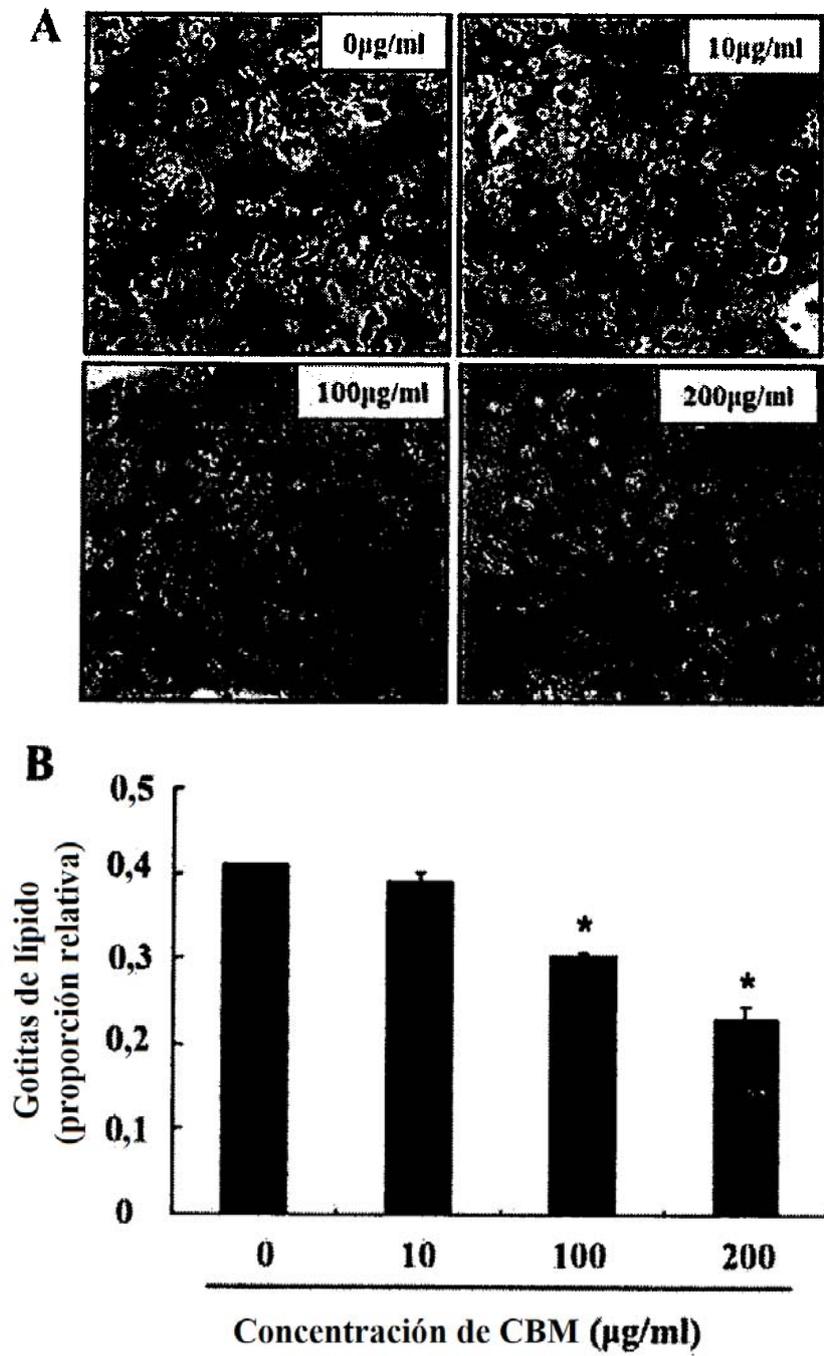


FIG. 2

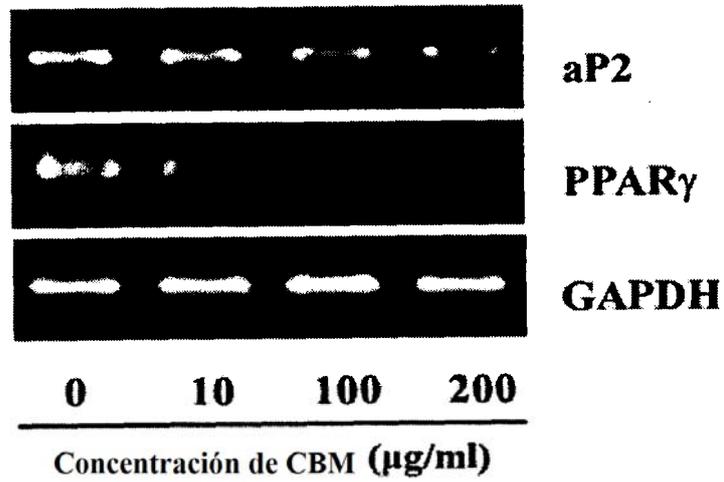
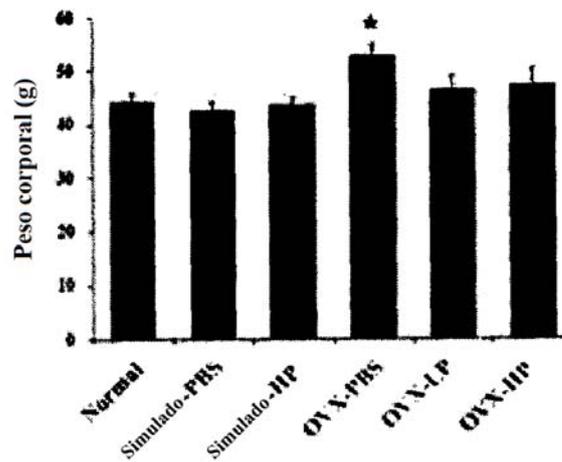


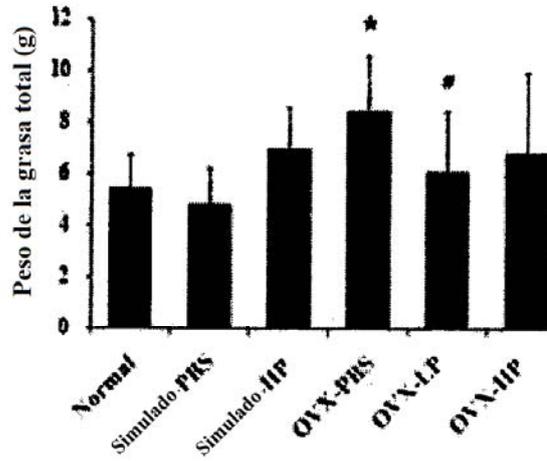
FIG. 3



*: Normal frente a grupo de tratamiento

#: OVX-PBS frente a grupo de tratamiento

FIG. 4

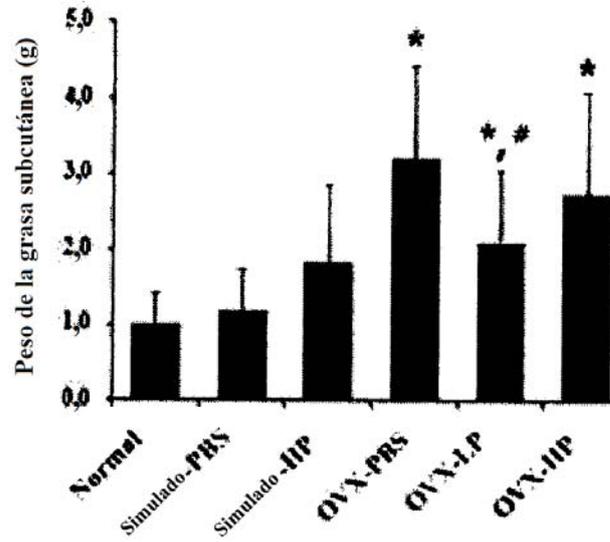


*: Normal frente a grupo de tratamiento

#: OVX-PBS frente a grupo de tratamiento

FIG. 5

FIG. 6



***: Normal frente a grupo de tratamiento**

#: OVX-PBS frente a grupo de tratamiento

FIG. 7

FIG. 8

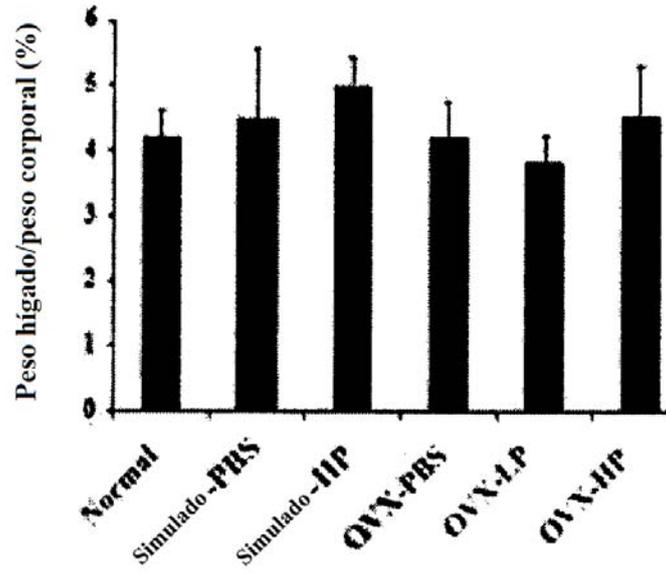


FIG. 9

