

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 970 116**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/26** (2006.01)  
**A61K 38/16** (2006.01)  
**A61K 48/00** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 47/30** (2006.01)  
**A61P 21/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2016 PCT/KR2016/005615**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2016 WO16190697**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2016 E 16800336 (6)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2023 EP 3305316**

54 Título: **Composición farmacéutica para tratar la sarcopenia agonista del receptor del péptido de tipo 1 similar al glucagón**

30 Prioridad:

**28.05.2015 KR 20150074985**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.05.2024**

73 Titular/es:

**IMMUNOFORGE CO., LTD. (100.0%)  
 1342, Seongnam-daero, Sujeong-gu  
 Seongnam-si, Gyeonggi-do 13120, KR**

72 Inventor/es:

**JUN, HEE SOOK;  
 PARK, EUN YOUNG y  
 HONG, YEON HEE**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 970 116 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**

Composición farmacéutica para tratar la sarcopenia agonista del receptor del péptido de tipo 1 similar al glucagón

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la sarcopenia que incluye un agonista del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1, y más particularmente, a una composición farmacéutica para su uso en la prevención de la sarcopenia, incluido el péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1), un fragmento de GLP-1, sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y exendina-4.

**Técnica anterior**

La sarcopenia causada por la degeneración del nervio espinal, el nervio motor o la fibra del músculo esquelético es una enfermedad intratable representativa cuya etiología aún no se ha aclarado. Según los estudios realizados hasta ahora, se sabe que la contracción de los músculos esqueléticos no se produce debido a la degeneración de los nervios motores que inducen la contracción de los músculos esqueléticos, la contracción normal de los músculos esqueléticos no se produce debido a una expresión reducida (sarcopenia) o modificación de proteínas implicadas en la contracción muscular en los músculos esqueléticos, y los nervios motores o los músculos esqueléticos se modifican a los tejidos fibrosos a largo plazo. Como tal, dado que no se ha identificado la causa subyacente de la sarcopenia, y los métodos capaces de prevenir o restablecer la degeneración de los nervios motores o los músculos esqueléticos no se han desarrollado, actualmente se están realizando estudios para desarrollar un método para ralentizar la progresión de la sarcopenia.

Como método para ralentizar la progresión de la sarcopenia, se utiliza principalmente un método para inhibir la atrofia muscular causada por la modificación degenerativa o progresiva de miocitos, que es un tipo de sarcopenia. Por ejemplo, el documento WO 2007/088123 describe un agente terapéutico para atrofia muscular que incluye un derivado nitro-oxi como ingrediente activo, y el documento WO 2006/081997 describe un agente terapéutico para atrofia muscular que incluye ácido atrárico o un derivado del mismo como ingrediente activo. Sin embargo, dado que estos agentes terapéuticos, incluidos los compuestos como ingredientes activos, actúan sobre los músculos lisos o los músculos cardíacos que no están asociados con atrofia muscular, así como en los músculos esqueléticos en los que se produce atrofia muscular, se puede producir una variedad de efectos secundarios principales o menores y, por lo tanto, los agentes terapéuticos no tienen una aplicación práctica. Aunque los agentes hormonales tienen efectos secundarios, sus efectos secundarios se reducen notablemente en comparación con los agentes químicos, y los agentes hormonales tienen propiedades biocompatibles. Por lo tanto, se está acelerando el desarrollo de agentes similares a hormonas.

Por su parte, la atrofia muscular es una enfermedad en la que los músculos de las piernas y los brazos están atrofiados, y está representada por la esclerosis lateral amiotrófica y la atrofia muscular progresiva espinal, que se conocen como enfermedades causadas por la modificación progresiva de las fibras nerviosas motoras y las células de la médula espinal.

Específicamente, la atrofia muscular espinal se conoce como trastorno genético y enfermedad neuromuscular causada por la modificación de las neuronas motoras en la médula espinal. Además, la esclerosis lateral amiotrófica se caracteriza por cambios neurodegenerativos irreversibles e intratables debido a la muerte de las neuronas motoras superiores y las neuronas motoras inferiores en el cerebro y la médula espinal, y se sabe que su causa principal es la falta del factor de crecimiento nervioso y la neuritis.

**Descripción**

**50 Problema técnico**

Los presentes inventores han realizado intensos esfuerzos para desarrollar un agente capaz de tratar eficazmente la sarcopenia o ralentizar eficazmente la progresión de la misma, y como resultado, encontraron que la exendina-4, que es un tipo de agonista del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1, puede aliviar los síntomas de la sarcopenia, completando así la presente invención.

**Solución técnica**

**60** Un objeto de la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones, es proporcionar una composición farmacéutica que comprende péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1), un fragmento de GLP-1, sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina o exendina-4, para su uso en la prevención o el tratamiento de la sarcopenia.

**65**

Efectos ventajosos

Cuando una composición farmacéutica para prevenir o tratar atrofia muscular o sarcopenia proporcionada en la presente invención se administra a un sujeto que tiene sarcopenia o atrofia muscular, reducción del peso corporal, masa del músculo esquelético y fuerza de agarre, que son causadas por sarcopenia, y los niveles de expresión de genes implicados en la producción muscular pueden restablecerse a estados normales y, por lo tanto, la composición puede aplicarse ampliamente al desarrollo de agentes terapéuticos eficaces para la sarcopenia.

**Breve descripción de los dibujos**

La **Fig. 1** es un gráfico que muestra cambios en los pesos corporales que se midieron en ratones de control, ratones comparativos, ratones con atrofia muscular inducida y ratones tratados con atrofia muscular mientras se criaron durante 20 días;

la **Fig. 2** es un gráfico que muestra los resultados de comparar pesos de los músculos esqueléticos respectivos que se obtuvieron de ratones de control, ratones comparativos, ratones con atrofia muscular inducida y ratones tratados con atrofia muscular;

la **Fig. 3** es un gráfico que muestra los resultados de la comparación de las fuerzas de agarre que se midieron en ratones de control, ratones comparativos, ratones con atrofia muscular inducida y ratones tratados con atrofia muscular;

la **Fig. 4** es un gráfico que muestra los resultados de la comparación de los niveles de expresión de genes que destruyen la proteína muscular (miostatina, atrogina-1 y MuRF1) y genes productores de proteínas musculares (MyoD y miogenina) en ratones de control, ratones comparativos, ratones con atrofia muscular inducida y ratones tratados con atrofia muscular;

la **Fig. 5** es un gráfico que muestra los resultados de la comparación de los niveles de expresión de genes relacionados con atrofia muscular (miostatina, atrogina-1 y MuRF1) en miocitos de control, miocitos inducidos por síntomas de atrofia muscular, miocitos comparativos y miocitos tratados con síntomas de atrofia muscular;

la **Fig. 6** es un gráfico que muestra cambios en los pesos corporales de los ratones por sitagliptina y GLP-1(32-36)amida;

la **Fig. 7** es un gráfico que muestra cambios en los pesos musculares de los ratones por sitagliptina y GLP-1(32-36)amida;

La **Fig. 8** es un gráfico que muestra cambios en las fuerzas de agarre de los ratones por sitagliptina y GLP-1(32-36)amida; y

la **Fig. 9** es un gráfico que muestra cambios en la expresión de miostatina y MyoD por sitagliptina y GLP-1(32-36)amida.

**Mejor modo**

Los presentes inventores han realizado diversos estudios para desarrollar agentes hormonales que puedan tratar eficazmente la sarcopenia o ralentizar eficazmente la progresión de la misma, y se han centrado en agentes hormonales conocidos. Estos agentes hormonales son composiciones farmacéuticas que se aprobaron por tener efectos secundarios mínimos a través de niveles predeterminados de ensayos preclínicos y clínicos, y por lo tanto se esperaba que la selección de agentes capaces de tratar o ralentizar la sarcopenia a partir de los agentes hormonales pudiera resolver los problemas debidos a los efectos secundarios. Por consiguiente, los agentes capaces de tratar o ralentizar la sarcopenia se seleccionaron a partir de los agentes hormonales conocidos, y como resultado, se investigó la exendina-4, representada como un agonista del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1.

La exendina-4, un tipo de agonista del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1, es un agente hormonal peptídico que desempeña un papel similar al GLP-1, un análogo de glucagón y se desarrolló para tratar la diabetes. La exendina-4 se administró a un animal en el que la sarcopenia se indujo artificialmente y se analizaron sus efectos sobre la sarcopenia. Como resultado, se encontró que las propiedades musculares causadas por la sarcopenia, tales como la reducción del peso corporal, la masa del músculo esquelético, la fuerza de agarre, etc., se restablecieron, la expresión de genes que destruyen la proteína muscular se redujo y se incrementó la expresión de genes productores de proteínas musculares. Además, se esperaba que otros agonistas del GLP-1R, que es un receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1, un análogo del mismo o un inhibidor que inhibe la degradación del péptido similar al glucagón de tipo 1 mostraran niveles equivalentes de los efectos.

Como tal, se demostró que la exendina-4, representada como un agonista del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1, tiene un efecto novedoso de tratar o ralentizar la sarcopenia, además del efecto terapéutico sobre la diabetes, y este nuevo efecto nunca se ha descrito hasta ahora y fue demostrado por los presentes inventores por primera vez.

Para lograr los objetos anteriores, un aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de la sarcopenia que incluye uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1), un fragmento de GLP-1, sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y exendina-4.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1)” es una incretina derivada de un producto de transcripción de un gen de proglucagón, que es una prohormona, y es una hormona secretada por las células L intestinales por estimulación de nutrientes intestinales o nivel de glucosa en sangre. Se sabe que su función principal es la estimulación de la secreción de insulina. Por este motivo, el GLP-1 se ha estudiado y desarrollado como un fármaco capaz de reducir eficazmente la glucosa en sangre en el tratamiento de la diabetes.

GLP-1 consiste en 30 aminoácidos, y se sabe que una secuencia de aminoácidos de GLP-1 es 100 % homóloga en todos los mamíferos. Se sabe que el glucagón se produce a partir de proglucagón en células  $\alpha$  pancreáticas mediante un proceso postranscripcional, y el GLP-1 se produce en las células L del ileon y el intestino grueso.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “fragmento de GLP-1” se refiere a una secuencia de aminoácidos que se deriva de la secuencia de aminoácidos de GLP-1 y se prepara mediante cualquier método de sustitución, adición, delección y modificación de algunos aminoácidos en GLP-1, o una combinación de los mismos. El fragmento de GLP-1 puede prepararse mediante un método conocido por los expertos en la técnica. Con respecto a los objetos de la presente invención, uno cualquiera puede incluirse en el “fragmento de GLP-1” de la presente descripción, siempre que se derive de GLP-1 y tenga los efectos sobre la sarcopenia. El fragmento de GLP-1 puede incluir 5 o más, 10 o más, 15 o más, o 20 o más aminoácidos de la secuencia de GLP-1. Específicamente, el fragmento de GLP-1 puede ser GLP-1(28-36)amida o GLP-1(32-36)amida, y más específicamente, el fragmento de GLP-1 puede ser GLP-1(32-36)amida (LVKGR amida) preparada por 5 aminoácidos de GLP-1, pero no se limita a la misma. Según una realización específica de la presente invención, la GLP-1(32-36)amida puede tener una secuencia de Id. de sec. n.º: 2.

Los presentes inventores confirmaron que GLP-1(32-36)amida, un fragmento de GLP-1, tiene un efecto terapéutico sobre la sarcopenia al aumentar el peso corporal, la masa muscular y la fuerza de agarre, disminuir la expresión de miostatina y aumentar la expresión de MyoD en ratones tratados con dexametasona, lo que sugiere que el fragmento de GLP-1 puede proporcionar los efectos terapéuticos sobre la atrofia muscular o la sarcopenia (figuras 6 a 9).

Como se utiliza en la presente memoria, el término “receptor de GLP-1 (GLP-1R, receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1)” se refiere a una proteína receptora capaz de unirse con GLP-1 (péptido similar al glucagón de tipo 1), que es un tipo de hormona gastrointestinal derivada de un transcrito de un gen de glucagón y desempeña un papel en la reducción de los niveles de glucosa en sangre. Específicamente, el receptor se une con GLP-1 para aumentar la transcripción y la expresión del gen de la insulina mediante la regulación positiva de homeobox-1 duodenal pancreático (PDX-1) que es un factor de transcripción.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “agonista del receptor de GLP-1 (agonista de GLP-1R)” se refiere a una sustancia o fármaco que se une al receptor de GLP-1 para actuar de manera similar a GLP-1, o una molécula que aumenta la actividad de un sitio receptor, y también se denomina efector. El agonista se utiliza actualmente como un agente terapéutico para la diabetes tipo 2, ya que se reveló su efecto de aumentar la secreción de insulina mediante la unión al receptor de GLP-1.

Los ejemplos del agonista del receptor incluyen GLP-1 y glucagón, que se conocen como agonistas naturales. Además, existen liraglutida, exendina-4, lixisenatida, etc.

Con respecto a los objetos de la presente descripción, el agonista del receptor de GLP-1 incluye una sustancia que se une al receptor de GLP-1, como GLP-1, y tiene una actividad similar a GLP-1 a través de una vía de señalización similar, y puede tener un efecto terapéutico en la sarcopenia al aumentar la masa muscular y la fuerza.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “exendina-4” se refiere a un péptido que funciona como un agonista del receptor de GLP-1 y tiene una secuencia que consiste en 39 aminoácidos y un peso molecular de aproximadamente 4 kDa. Dado que la exendina-4 muestra los efectos de regular rápidamente los niveles de glucosa en sangre, disminuir la resistencia a la insulina y los niveles de glucagón, y promover el crecimiento de células beta pancreáticas que estimulan la producción de insulina, se utiliza como un agente terapéutico principal para la diabetes con resistencia a la insulina. Una secuencia de aminoácidos de exendina-4 tiene una secuencia de aminoácidos de Id. de sec. n.º: 1, pero no está particularmente limitada a la misma.

En la presente invención, la exendina-4 se utiliza un ingrediente activo de la composición farmacéutica para tratar la sarcopenia, y la exendina-4 puede exhibir efectos de aumentar el peso corporal y la masa del músculo esquelético, inhibir la expresión de genes que destruyen la proteína muscular, y aumentar la expresión de genes productores de proteínas musculares con respecto a animales que tienen sarcopenia. A este respecto, los ejemplos de los genes que destruyen la proteína muscular pueden incluir, pero no se limitan particularmente a, genes que codifican proteínas tales como miostatina, atrogina-1, MuRF1 (proteína 1 del dedo tipo RING muscular - Muscle RING-finger protein-1),

etc., y ejemplos de los genes productores de proteínas musculares pueden incluir, pero no se limitan particularmente a, genes que codifican proteínas tales como MyoD, miogenina, etc.

5 Los efectos terapéuticos descritos anteriormente de la exendina-4 en sarcopenia se desconocían hasta ahora, y los presentes inventores los demostraron por primera vez.

10 Los presentes inventores confirmaron que la exendina-4 muestra los efectos de aumentar el peso corporal y la masa del músculo esquelético, inhibir la expresión de genes que destruyen la proteína muscular, y aumentar la expresión de genes productores de proteínas musculares y, por lo tanto, la exendina-4 puede utilizarse en la prevención y el tratamiento de la sarcopenia. Por su parte, la exendina-4 es un ejemplo del agonista del receptor de GLP-1 y tiene una actividad similar a GLP-1 mediante la unión con el receptor de GLP-1.

15 Por lo tanto, en la presente descripción, el agonista de GLP-1R o análogo del mismo muestra un efecto equivalente a la exendina-4, y de este modo se utiliza como un ingrediente activo de la composición farmacéutica para prevenir o tratar la sarcopenia o la atrofia muscular. Como se utiliza en la presente memoria, el término “potenciador de la secreción de GLP-1” se refiere a un agente capaz de aumentar la secreción de GLP-1. Los ejemplos específicos del “potenciador de la secreción de GLP-1” pueden incluir agonista del receptor 119 acoplado a proteínas G, pero no se limita al mismo.

20 En la presente descripción, el potenciador de la secreción de GLP-1 exhibe efectos equivalentes a GLP-1 o exendina-4 (los efectos de aumentar la masa del músculo esquelético, inhibir la expresión de genes que destruyen la proteína muscular, y aumentar la expresión de genes productores de proteínas musculares) aumentando la secreción de GLP-1 y, por lo tanto, se puede utilizar como un ingrediente activo de la composición farmacéutica para prevenir o tratar la sarcopenia o la atrofia muscular.

25 Como se utiliza en la presente memoria, el término “inhibidor de la degradación de GLP-1” se refiere a un agente capaz de mantener las acciones de GLP-1 mediante la inhibición de la degradación de GLP-1. El inhibidor de la degradación de GLP-1 es un inhibidor de DPP-4, etc., pero no se limita particularmente al mismo.

30 El inhibidor de la degradación de GLP-1 puede ser un inhibidor de DPP-4 (dipeptidil peptidasa-4).

35 Como se utiliza en la presente memoria, el término “inhibidor de DPP-4 (dipeptidil peptidasa-4)” se refiere a una enzima que inhibe la enzima DPP-4 que se sabe que degrada el GLP-1 y mantiene altas concentraciones de GLP-1 mediante la inhibición de DPP-4. Específicamente, el inhibidor es vildagliptina, sitagliptina o saxagliptina, y más específicamente, sitagliptina

40 En la presente descripción, el inhibidor de la degradación de GLP-1 actúa para mantener la concentración de GLP-1 mediante la inhibición de la degradación de GLP-1 y, en consecuencia, puede tener el efecto terapéutico sobre la sarcopenia, similar a GLP-1 o exendina-4.

45 Los presentes inventores confirmaron que la sitagliptina muestra los efectos de aumentar el peso corporal, la masa del músculo esquelético y la fuerza de agarre, inhibir la expresión de miostatina y aumentar la expresión de MyoD en ratones tratados con dexametasona y, por lo tanto, la sitagliptina exhibe efectos terapéuticos sobre la sarcopenia (figuras 6 a 9).

50 Como se utiliza en la presente memoria, el término “atrofia muscular” se refiere colectivamente a una enfermedad en la que los músculos de las piernas y los brazos se atrofian gradualmente casi simétricamente, y la atrofia muscular puede acompañar a la aparición de cáncer, envejecimiento, enfermedades renales, enfermedades genéticas y diversas enfermedades crónicas. La atrofia muscular está representada por la esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig), atrofia muscular progresiva espinal, etc.

55 Como se utiliza en la presente memoria, el término “sarcopenia” se refiere a una debilidad gradual de la densidad y las funciones de los músculos, y se sabe que está causada por la modificación progresiva y la degradación de las neuronas motoras o los miocitos en la médula espinal o el diencefalo. En particular, la pérdida muscular debida al envejecimiento se denomina sarcopenia relacionada con la edad.

60 Como método para ralentizar la progresión de la sarcopenia, se utiliza principalmente un método para inhibir la atrofia muscular, que es un tipo de sarcopenia. Los presentes inventores confirmaron que la exendina-4, GLP-1(32-36)amida y sitagliptina muestran los efectos de aumentar el peso corporal, la masa muscular y la fuerza de agarre, disminuir la expresión de miostatina y aumentar la expresión de MyoD en modelos de ratón con atrofia muscular inducida por dexametasona, teniendo así efectos terapéuticos en la sarcopenia, así como la atrofia muscular.

65 En la presente invención, la sarcopenia puede tratarse utilizando péptido similar al glucagón de tipo 1, el fragmento de GLP-1, sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y exendina-4 y efectos terapéuticos de los mismos pueden aplicarse de manera equivalente a la sarcopenia causada de diversas formas por, por ejemplo, por cáncer, envejecimiento, enfermedades renales, etc.

Según un ejemplo de la presente invención, se trataron ratones con sarcopenia o atrofia muscular inducida por dexametasona y ratones con sarcopenia o atrofia muscular como modelos animales con un vehículo (PBS) o exendina-4, respectivamente, y estos ratones se usaron para examinar el efecto de la exendina-4 en los modelos de ratón. Como resultado, cuando los ratones fueron tratados con exendina-4, se restableció el peso corporal reducido (Fig. 1), y se restableció la masa de músculo esquelético reducida (Fig. 2), se restableció la fuerza de agarre reducida (Fig. 3), y se redujo el aumento de los niveles de expresión de genes que destruyen la proteína muscular (miostatina, atrogina-1 y MuRF1) por dexametasona, mientras que se incrementaron los niveles de expresión de genes productores de proteínas musculares (MyoD y miogenina) (Fig. 4).

Por lo tanto, se puede observar que la exendina-4, identificada como un agonista del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1, puede utilizarse como un ingrediente activo de la composición farmacéutica para tratar la sarcopenia.

La composición de la presente descripción puede prepararse en forma de una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias que incluyen además portadores, excipientes o diluyentes apropiados que se usan comúnmente en la preparación de composiciones farmacéuticas. Específicamente, la composición farmacéutica puede formularse según métodos comunes en formas de dosificación oral tales como polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas, suspensiones, emulsiones, jarabes, aerosoles, etc., formas de dosificación externas, supositorios o soluciones inyectables estériles. En la presente invención, los portadores, excipientes y diluyentes incluidos en la composición farmacéutica pueden incluir lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, maltitol, almidón, goma arábiga, alginato, gelatina, fosfato de calcio, silicato de calcio, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, agua, metilhidroxibenzoato, propilhidroxibenzoato, talco, estearato de magnesio y minerales. Estas formulaciones pueden prepararse utilizando un diluyente o excipiente usado comúnmente, tal como una carga, un extensor, un aglutinante, un agente humectante, un disgregante, un tensioactivo, etc. Los ejemplos de una formulación sólida para administración oral incluyen un comprimido, una píldora, un polvo, un gránulo una cápsula, etc. Estas formulaciones sólidas se preparan mezclando el extracto o una fracción del mismo con al menos un excipiente, por ejemplo, almidón, carbonato de calcio, sacarosa, lactosa, gelatina, etc. También se puede utilizar un lubricante tal como estearato de magnesio o talco además del excipiente simple. Los ejemplos de una formulación líquida para administración oral incluyen una suspensión, una solución para uso interno, una emulsión, un jarabe, etc. La formulación líquida puede incluir, además de parafina líquida o agua, un diluyente simple comúnmente disponible, diversos excipientes, tales como un agente humectante, un edulcorante, un compuesto aromático, un conservante, etc. Una formulación para administración parenteral puede incluir una solución acuosa esterilizada, un disolvente no acuoso, una suspensión, una emulsión, una formulación liofilizada y un supositorio. El disolvente no acuoso y la suspensión pueden ser propilenglicol, polietilenglicol, un aceite vegetal tal como aceite de oliva o un éster inyectable tal como oleato de etilo. Una base para la formulación de supositorio puede ser witepsol, macrogol, tween 61, manteca de cacao, manteca de laurina, glicerogelatina, etc.

Un contenido del agonista del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 en la composición farmacéutica de la presente descripción puede ser, pero no se limita particularmente a, por ejemplo, de 0,0001 % en peso a 10 % en peso, y para otro ejemplo, de 0,01 % en peso a 3 % en peso.

La composición farmacéutica de la presente descripción puede administrarse en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Como se utiliza en la presente memoria, la expresión “cantidad farmacéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad suficiente para tratar o prevenir enfermedades con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento o prevención médica, y el nivel de dosificación eficaz puede determinarse en dependencia de factores que incluyen la gravedad de la enfermedad, la actividad del fármaco, la edad del paciente, el peso corporal, la salud y el sexo, la sensibilidad al fármaco, el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción de la composición de la presente invención, la duración del tratamiento, los fármacos utilizados simultáneamente o en combinación con la composición de la presente invención, y otros factores conocidos en el campo médico. La composición farmacéutica de la presente descripción puede administrarse sola o en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos para la sarcopenia. Es importante administrar la composición en una cantidad mínima que pueda exhibir un efecto máximo sin causar efectos secundarios, en vista de todos los factores descritos anteriormente.

Un experto en la técnica puede determinar una dosis de administración de la composición farmacéutica de la presente descripción considerando el uso o usos previstos, la gravedad de la(s) enfermedad(es), la edad, el peso corporal, el sexo y la anamnesis de un paciente, o los tipos de ingredientes utilizados como ingrediente(s) activo(s), etc. Por ejemplo, la composición farmacéutica de la presente descripción puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,1 ng/kg a aproximadamente 100 mg/kg por adulto, preferiblemente de aproximadamente 1 ng/kg a aproximadamente 10 mg/kg por adulto, y la frecuencia de administración de la composición de la presente invención no está particularmente limitada, pero la composición de la presente invención puede administrarse una vez al día o en dosis divididas. La dosis de administración no limita el alcance de la presente invención en ningún aspecto.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona un método para tratar la sarcopenia o atrofia muscular, que incluye administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición farmacéutica a un sujeto con sarcopenia, excluyendo seres humanos.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “sujeto” incluye todos los animales mamíferos incluidos ratones, ganado y seres humanos, o peces cultivados que pueden tener sarcopenia o atrofia muscular o que ya han tenido sarcopenia o atrofia muscular, sin limitación.

La composición farmacéutica para tratar la sarcopenia de la presente invención puede administrarse mediante cualquiera de las vías comunes, siempre que pueda alcanzar un tejido deseado. La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por vía intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, oral, intranasal, intrapulmonar o intrarrectal según el propósito deseado, pero la presente invención no está particularmente limitada a las mismas. Sin embargo, dado que el agonista del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 puede desnaturalizarse por el ácido gástrico tras la administración oral, los ingredientes activos de una composición para administración oral deberán estar recubiertos o formulados para la protección frente a la degradación en el estómago. Además, la composición puede administrarse utilizando un determinado aparato capaz de transportar los ingredientes activos a una célula diana.

Modo para la invención

A continuación en la memoria, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos son solo para fines ilustrativos, y no se pretende que el alcance de la presente invención quede limitado por estos ejemplos.

Ejemplo 1: Efecto de la exendina-4 sobre el peso corporal de un animal inducido por atrofia muscular

Se sabe que la atrofia muscular es causada por enfermedades crónicas (insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad obstructiva crónica, etc.), y por la administración de una dosis alta de un fármaco tal como dexametasona. De este modo, se trataron modelos animales (ratones macho C57BL/6J) con dexametasona para preparar modelos de sarcopenia. Cuando se produjo sarcopenia, se investigaron los efectos de la exendina-4.

En detalle, se prepararon ratones de control a los que no se administró dexametasona o exendina-4, ratones a los que se indujo atrofia muscular mediante inyección intraperitoneal de dexametasona (200 mg/kg) durante 8 días, ratones comparativos a los que se inyectó por vía intraperitoneal exendina-4 (100 ng/ratón) durante 12 días, y ratones a los que se trató con atrofia muscular mediante inyección intraperitoneal de exendina-4 (100 ng/ratón) durante 12 días después de la inyección intraperitoneal de dexametasona (200 mg/kg) durante 8 días. Mientras estos ratones se criaron durante 20 días, se midieron los cambios en sus pesos corporales (Fig. 1).

La Fig. 1 es un gráfico que muestra los cambios en los pesos corporales que se midieron en ratones de control, ratones comparativos, ratones con atrofia muscular inducida y ratones tratados con atrofia muscular mientras se criaron durante 20 días. Como se muestra en la Fig. 1, se observó un aumento en el peso corporal en los ratones tratados con la combinación de dexametasona y exendina-4, en comparación con los ratones tratados con dexametasona sola, desde el tiempo transcurrido de 11 días.

Por lo tanto, se puede observar que la exendina-4 exhibe el efecto de mejorar los síntomas de los ratones inducidos por atrofia muscular.

Ejemplo 2: Efecto de la exendina-4 sobre la masa muscular de un animal inducido por atrofia muscular

Se sacrificaron los ratones de control (control), ratones con atrofia muscular inducida por dexametasona, ratones comparativos tratados con exendina-4 y ratones tratados con atrofia muscular tratados con exendina-4 después del tratamiento de dexametasona, que se prepararon en el ejemplo 1, y se midieron los pesos totales de los músculos esqueléticos de los respectivos ratones. Cada uno de los músculos cuadrado, gastrocnemio, tibial anterior, sóleo y extensor largo de los dedos que constituyen los músculos esqueléticos se separaron, y sus pesos se compararon (Fig. 2).

La Fig. 2 es un gráfico que muestra los resultados de comparar pesos de los músculos esqueléticos respectivos que se obtuvieron de ratones de control, ratones comparativos, ratones con atrofia muscular inducida y ratones tratados con atrofia muscular. Como se muestra en la Fig. 2, los ratones inducidos por atrofia muscular mostraron una reducción en la masa muscular de todos los tipos de músculos esqueléticos, en comparación con el grupo de control y comparativo, mientras que los ratones tratados con atrofia muscular mostraron una mayor masa muscular similar a la del grupo de control o comparativo.

Ejemplo 3: Efecto de la exendina-4 sobre la fuerza de agarre de un animal inducido por atrofia muscular

Los ratones de control (control), ratones con atrofia muscular inducida por dexametasona, ratones comparativos tratados con exendina-4 y ratones tratados con atrofia muscular tratados con exendina-4 después del tratamiento de dexametasona, que se prepararon en el ejemplo 1, se sometieron a medición de la fuerza de agarre para investigar si

se recuperaron las funciones musculares (Fig. 3). A este respecto, se consideró fuerza de agarre una fuerza medida mediante una máquina de fuerza de agarre cuando se tiraron de todas las patas de un ratón con la misma fuerza.

La Fig. 3 es un gráfico que muestra los resultados de la comparación de las fuerzas de agarre que se midieron en ratones de control, ratones comparativos, ratones con atrofia muscular inducida y ratones tratados con atrofia muscular. Como se muestra en la Fig. 3, se encontró que los ratones inducidos por atrofia muscular mostraron el nivel más bajo de fuerza de agarre, mientras que los ratones tratados con atrofia muscular mostraron un nivel ligeramente menor de fuerza de agarre que los ratones control y comparativos, pero un nivel notablemente más alto de fuerza de agarre que los ratones inducidos por atrofia muscular.

Ejemplo 4: Efecto de la exendina-4 sobre los niveles de expresión de genes productores de proteínas musculares y genes que destruyen la proteína muscular en un animal inducido por atrofia muscular

Se sabe que cuando se produce atrofia muscular, la expresión de genes que destruyen la proteína muscular (miostatina, atrogina-1 y MuRF1) aumenta y se reduce la expresión de genes productores de proteínas musculares (MyoD y miogenina); por tanto, se ha de examinar. Es decir, los tejidos musculares se extrajeron de los ratones de control (control), los ratones con atrofia muscular inducida por dexametasona, los ratones comparativos tratados con exendina-4 y los ratones tratados con atrofia muscular tratados con exendina-4 después del tratamiento de dexametasona, que se prepararon en el ejemplo 1, y los ARN totales se obtuvieron de los tejidos musculares. Los ADNc se sintetizaron a partir de los mismos, cada gen se amplificó a partir del ADNc sintetizado por PCR y se compararon los cambios en los niveles de expresión de los mismos (Fig. 4).

La Fig. 4 es un gráfico que muestra los resultados de la comparación de los niveles de expresión de genes que destruyen la proteína muscular (miostatina, atrogina-1 y MuRF1) y genes productores de proteínas musculares (MyoD y miogenina) en los músculos de ratones de control, ratones comparativos, ratones con atrofia muscular inducida y ratones tratados con atrofia muscular. Como se muestra en la Fig. 4, los niveles de expresión relativa más altos de genes que destruyen la proteína muscular (miostatina, atrogina-1 y MuRF1) y los niveles de expresión relativa más bajos de genes productores de proteínas musculares (MyoD y miogenina) se observaron en los tejidos musculares de los ratones inducidos por atrofia muscular. Por el contrario, los niveles de expresión relativa más bajos de genes que destruyen la proteína muscular (miostatina, atrogina-1 y MuRF1) y los niveles de expresión relativa más altos de genes productores de proteínas musculares (MyoD y miogenina) se observaron en los tejidos musculares de los ratones tratados con atrofia muscular.

Ejemplo 5: Efecto de la exendina-4 sobre los niveles de expresión de genes relacionados con atrofia muscular a nivel celular

Se diferenció una línea celular de mioblastos C2C12 en miocitos mediante cultivo en un medio que contenía suero de caballo al 2 % (v/v) durante 5 días. Se prepararon miocitos de control (control) preparados a partir de los miocitos diferenciados sin ningún tratamiento, miocitos a los que se indujo síntomas de atrofia muscular mediante tratamiento de dexametasona 1  $\mu$ M durante 12 horas, miocitos comparativos tratados con exendina-4 20 nM durante 6 horas, y miocitos experimentales a los que se trató con síntomas de atrofia muscular con exendina-4 20 nM durante 6 horas después del tratamiento de dexametasona 1  $\mu$ M durante 12 horas. Los niveles de expresión de genes relacionados con atrofia muscular (miostatina, atrogina-1 y MuRF1) se compararon en cada uno de los miocitos (Fig. 5).

La Fig. 5 es un gráfico que muestra los resultados de la comparación de los niveles de expresión de genes relacionados con atrofia muscular (miostatina, atrogina-1 y MuRF1) en miocitos de control, miocitos inducidos por síntomas de atrofia muscular, miocitos comparativos y miocitos tratados con síntomas de atrofia muscular. Como se muestra en la Fig. 5, los niveles de expresión relativa más altos de los genes (miostatina, atrogina-1 y MuRF1) se observaron en los miocitos inducidos por síntomas de atrofia muscular. Por el contrario, los miocitos tratados con síntomas de atrofia muscular mostraron niveles de expresión notablemente disminuidos de los genes (miostatina, atrogina-1 y MuRF1), similares a los niveles de los miocitos de control.

Tomados en conjunto, los resultados de los ejemplos 1 a 5 muestran que la exendina-4 exhibe los efectos de tratar, mejorar o recuperar atrofia muscular o sarcopenia inducida por dexametasona.

Además, los presentes inventores pretendían investigar los efectos terapéuticos del inhibidor de la degradación de GLP-1 y el fragmento de GLP-1 sobre la atrofia muscular o sarcopenia, además de la exendina-4. De este modo, se examinaron en modelos animales cambios del peso corporal, músculo, fuerza de agarre y genes por sitagliptina, que se conoce como inhibidor de la degradación de GLP-1 y GLP-1(32-36)amida en modelos animales.

Ejemplo 6: Efectos de la sitagliptina y GLP-1(32-36)amida en el peso corporal y el músculo de un modelo animal con atrofia muscular

Los presentes inventores trataron ratones macho C57BL/6J (n=10/grupo) con dexametasona (20 mg/kg/i.p.) para reducir los músculos de los ratones, y examinaron los efectos de sitagliptina (300 mg/kg/sonda oral) y GLP-1(32-36)amida (5  $\mu$ g/kg/i.p.) sobre los pesos corporales y los músculos de los ratones.

Como resultado, se encontró que el peso corporal (Fig. 6) y la masa muscular (Fig. 7) reducidos por dexametasona aumentaron por sitagliptina o GLP-1(32-36)amida.

5 Ejemplo 7: Efectos de la sitagliptina y GLP-1(32-36)amida en el peso corporal y el músculo de un modelo animal con atrofia muscular

10 Los presentes inventores confirmaron en el ejemplo 6 que el peso corporal y la masa muscular aumentaron por sitagliptina y, en consecuencia, también examinaron si se incrementaron las fuerzas de agarre de los ratones para examinar si las funciones musculares aumentaron realmente por el aumento del peso corporal y la masa muscular.

En detalle, cuando se tiraron de todas las patas del ratón del ejemplo 6 con la misma fuerza, se midió la fuerza de agarre mediante una máquina de fuerza de agarre.

15 Como resultado, se encontró que la fuerza de agarre reducida por dexametasona aumentó de nuevo por sitagliptina y GLP-1(32-36)amida (Fig. 8).

20 Ejemplo 8: Efectos de la sitagliptina y GLP-1(32-36)amida en el peso corporal y el músculo de un modelo animal con atrofia muscular

Como se ha descrito anteriormente, la atrofia muscular es causada por una mayor expresión de genes que destruyen proteínas que constituyen los músculos e inhiben la expresión de genes que producen las proteínas.

25 Por lo tanto, los presentes inventores examinaron un cambio en el nivel de expresión de miostatina, que es una causa de atrofia muscular, y un cambio en el nivel de expresión del factor MyoD productor de músculo y GLP-1(32-36)amida.

30 Como resultado, la expresión de miostatina aumentó por dexametasona, pero disminuyó de nuevo por sitagliptina y GLP-1(32-36)amida. Por el contrario, la expresión de MyoD se redujo por dexametasona, pero aumentó de nuevo por sitagliptina y GLP-1(32-36)amida (Fig. 9).

A partir de los resultados de los ejemplos 6 a 8, los presentes inventores confirmaron que el inhibidor de la degradación de GLP-1 sitagliptina o el fragmento de GLP-1(32-36)amida, así como el GLP-1 tiene el efecto terapéutico sobre la sarcopenia o la atrofia muscular.

35 Basándose en la descripción anterior, los expertos en la técnica entenderán que la presente invención puede implementarse en una forma específica diferente sin cambiar las características esenciales de la misma. Por lo tanto, debe entenderse que la realización anterior no es limitativa, sino ilustrativa en todos los aspectos. El ámbito de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas y no por la descripción que las precede y, por lo tanto, todos los cambios y modificaciones dentro de los límites de las reivindicaciones, o equivalentes de tales límites, se entienden  
40 incluidos en las reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de la sarcopenia, que comprende uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1), un fragmento de GLP-1, sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y exendina-4, en donde la composición farmacéutica exhibe un efecto seleccionado del grupo que consiste en efectos de aumentar el peso corporal, aumentar la masa del músculo esquelético, aumentar la expresión de genes productores de proteínas musculares e inhibir la expresión de genes que destruyen la proteína muscular, y combinaciones de los mismos.
- 10 2. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de la sarcopenia según la reivindicación 1, en donde la exendina-4 consiste en una secuencia de aminoácidos de Id. de sec. n.º: 1.
- 15 3. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de la sarcopenia según la reivindicación 1, en donde el gen que destruye la proteína muscular es un gen que codifica miostatina, atrogina-1 o MuRF1 (proteína 1 del dedo tipo RING muscular - Muscle RING-finger protein-1).
- 20 4. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de la sarcopenia según la reivindicación 1, en donde el gen productor de proteínas musculares es un gen que codifica MyoD o miogenina.
- 25 5. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de la sarcopenia según la reivindicación 1, en donde la composición comprende además un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
6. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de la sarcopenia según la reivindicación 1, en donde el fragmento de GLP-1 consiste en una secuencia de aminoácidos de Id. de sec. n.º: 2.

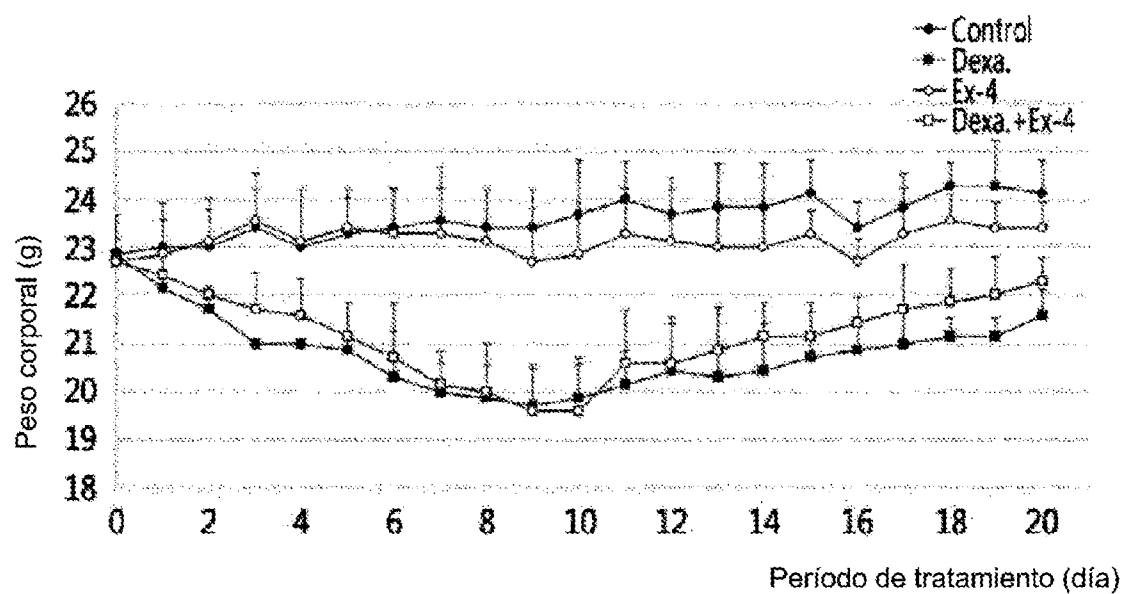


Fig. 1

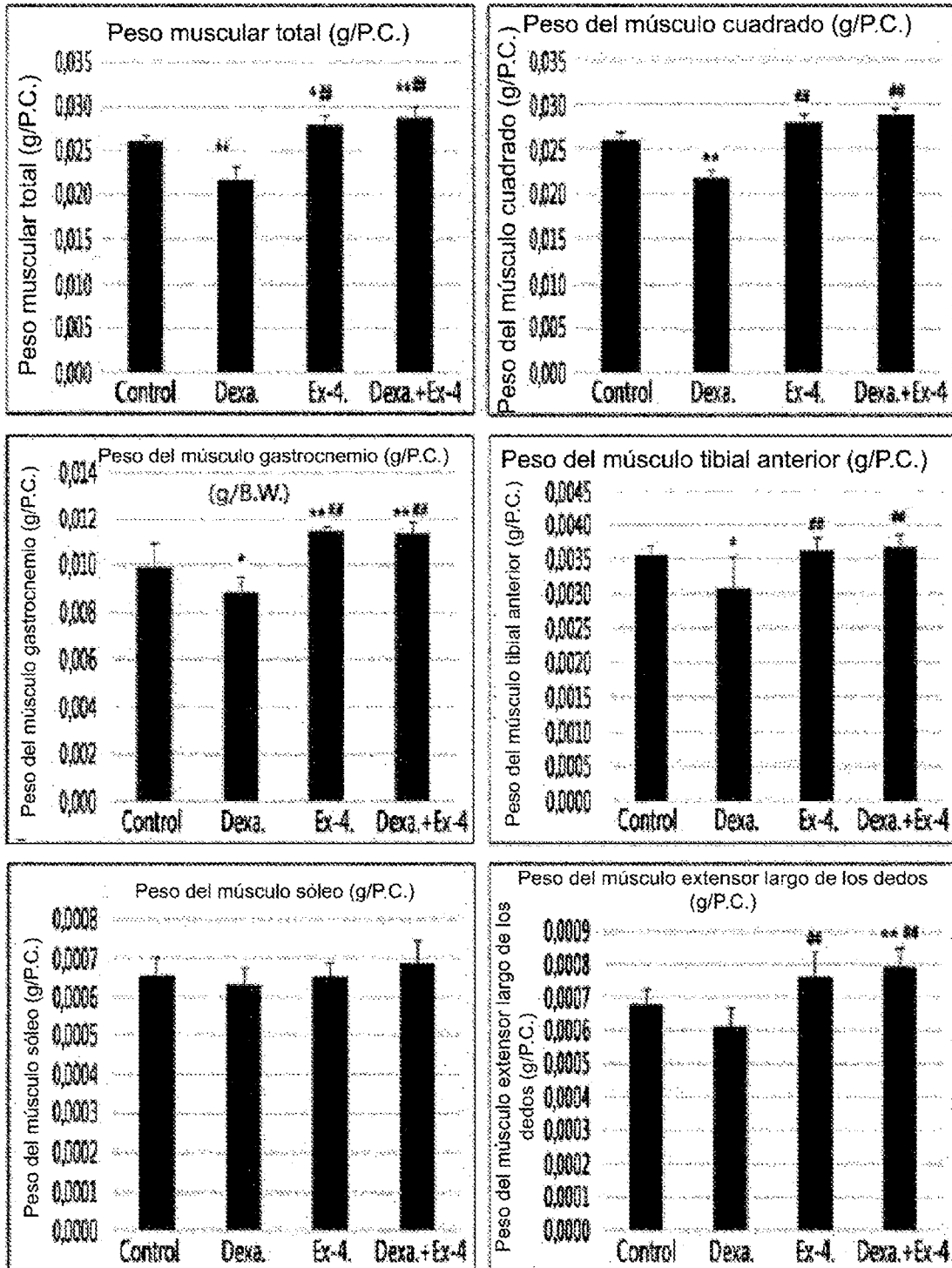


Fig. 2

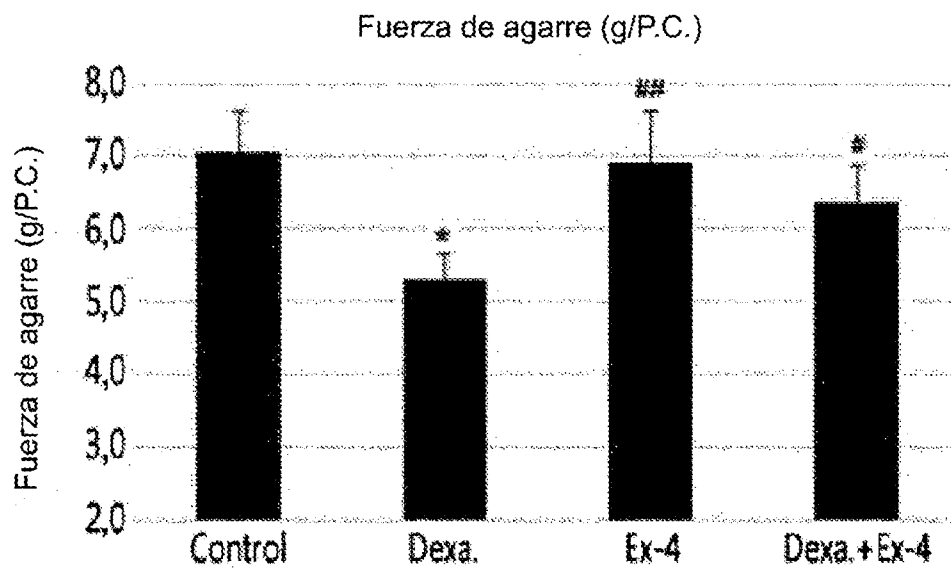


Fig. 3

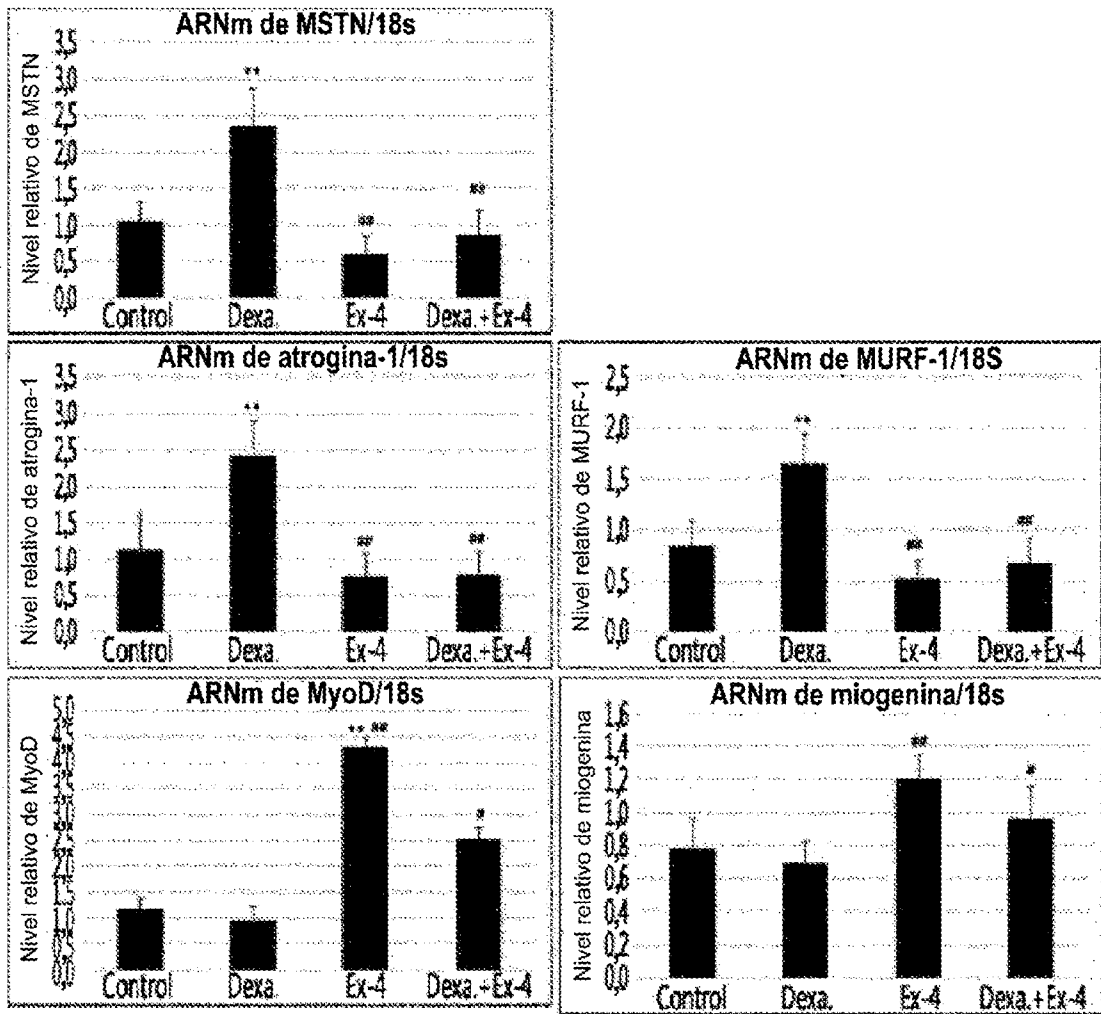


Fig. 4

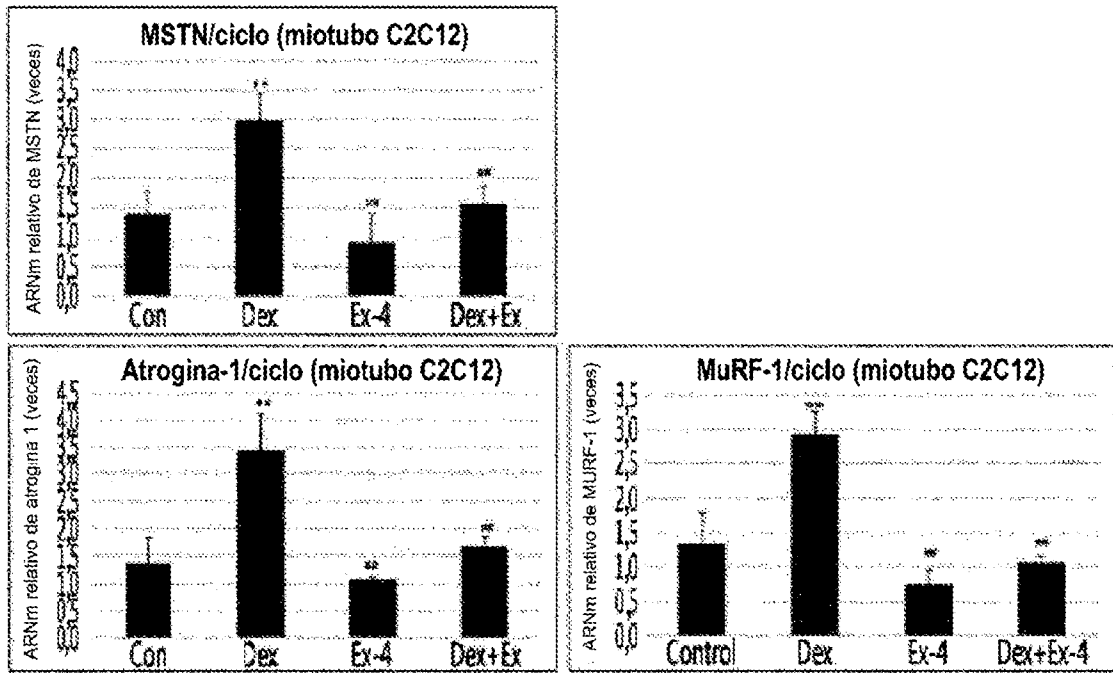


Fig. 5

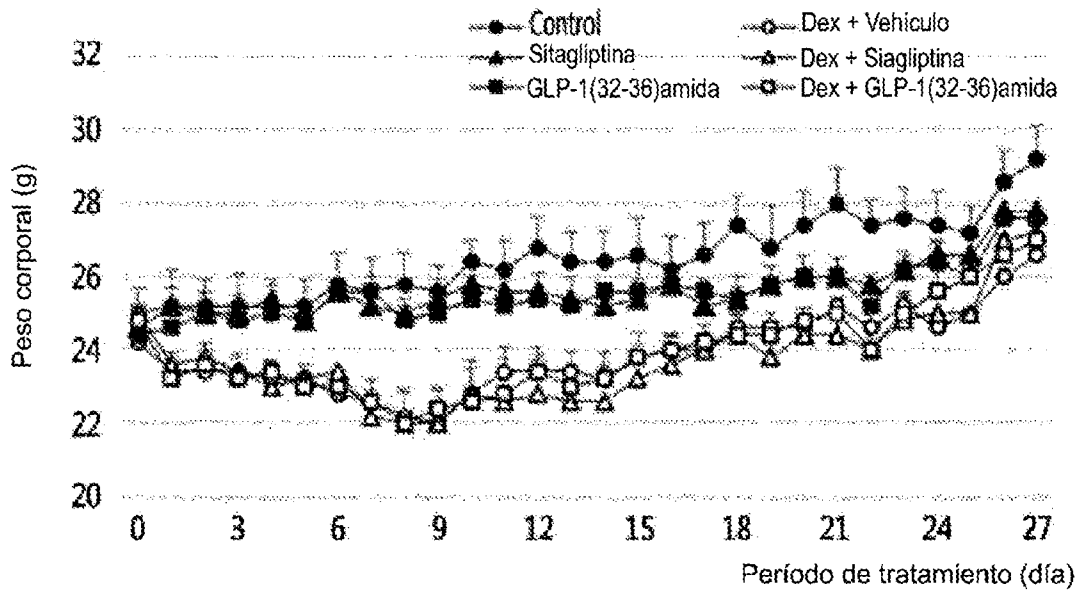


Fig. 6

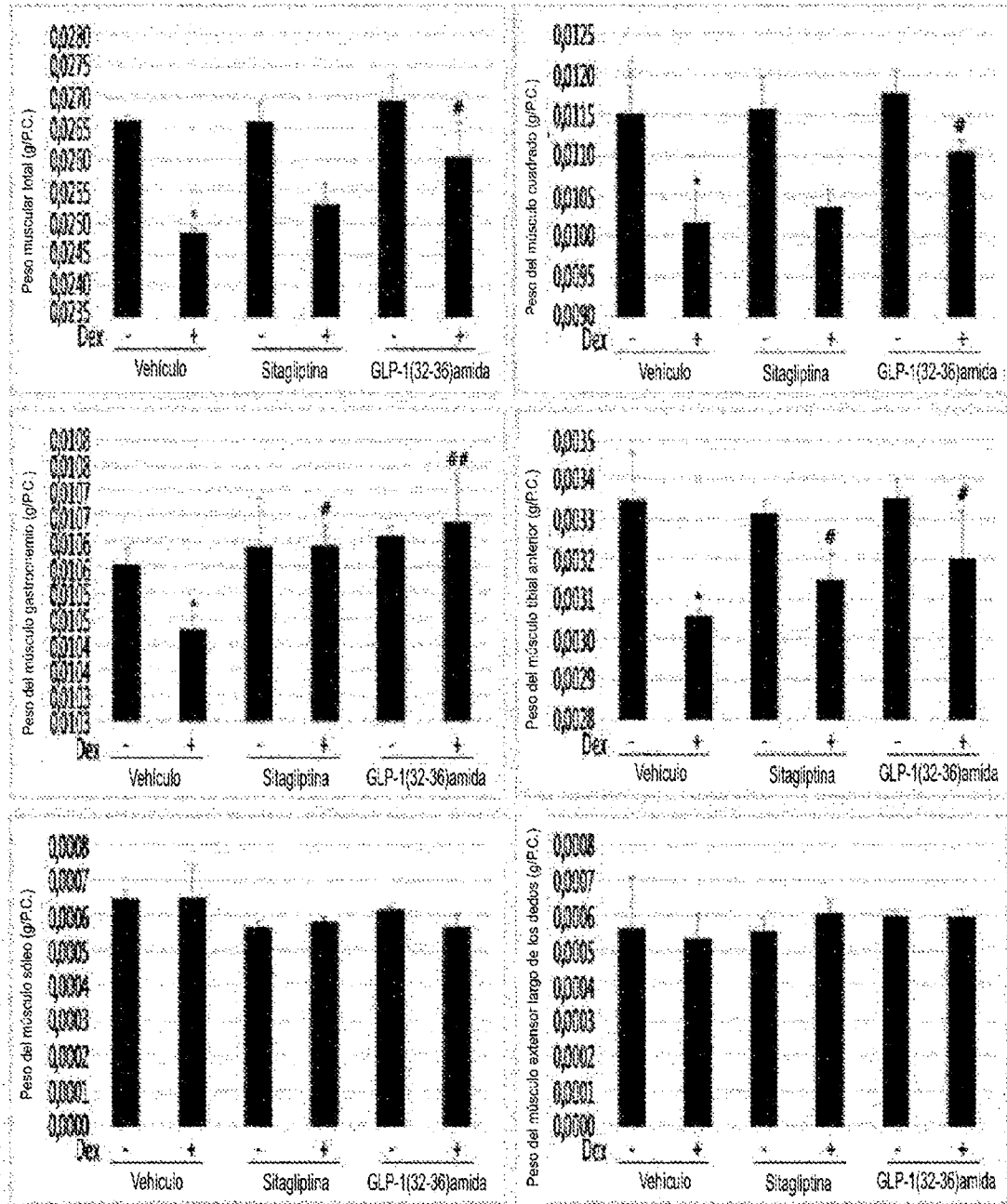


Fig. 7

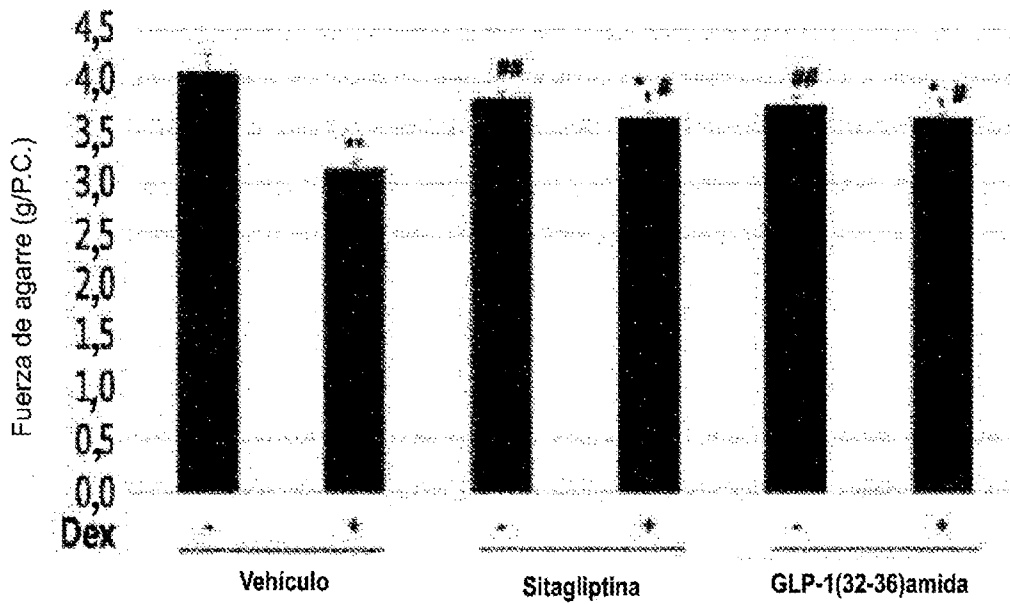


Fig. 8

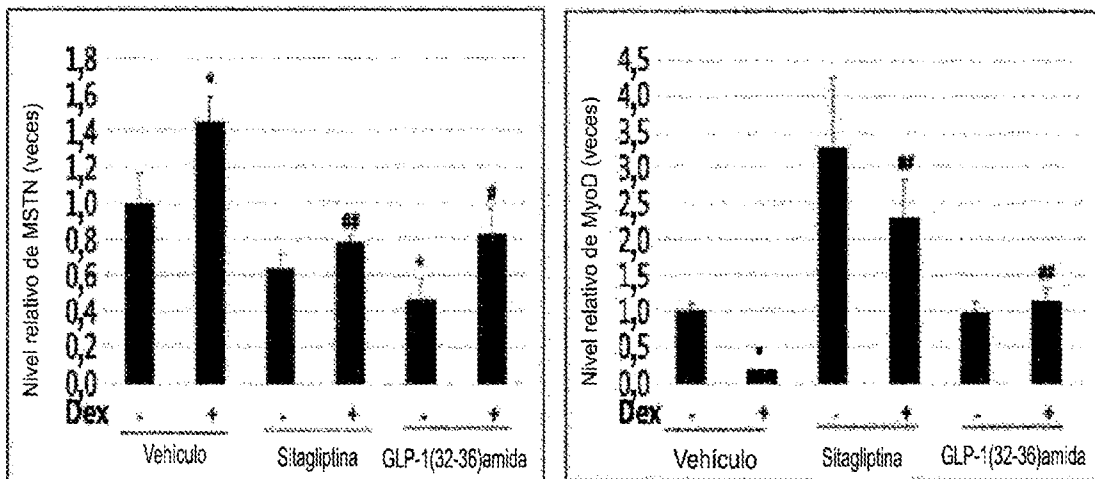


Fig. 9