



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0620566-6 A2**

(22) Data de Depósito: 08/12/2006
(43) Data da Publicação: 16/11/2011
(RPI 2132)



* B R P I 0 6 2 0 5 6 6 A 2 *

(51) *Int.Cl.:*
A61K 38/17
A61K 38/04
A61P 9/00
A61P 9/04

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO PARA O TRATAMENTO PROFILÁTICO OU TERAPÊUTICO DE FIBROSE MIOCARDIAL OU UMA CONDIÇÃO ASSOCIADA, COMPOSIÇÃO PARA O TRATAMENTO PROFILÁTICO OU TERAPÊUTICO DE HIPERTENSÃO, USO DE UMA COMPOSIÇÃO, USO DE VIP OU DE UM FRAGMENTO DO MESMO E USO DE UM VIP

(30) **Prioridade Unionista:** 09/12/2005 AU 2005906947

(73) **Titular(es):** Vectus Biosystems Limited

(72) **Inventor(es):** Karen Annette Duggan

(74) **Procurador(es):** Antonio Mauricio Pedras Arnaud

(86) **Pedido Internacional:** PCT AU2006001869 de 08/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/065226de 14/06/2007

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO PARA O TRATAMENTO PROFILÁTICO OU TERAPÊUTICO DE FIBROSE MIOCARDIAL OU UMA CONDIÇÃO ASSOCIADA, COMPOSIÇÃO PARA O TRATAMENTO PROFILÁTICO OU TERAPÊUTICO DE HIPERTENSÃO, USO DE UMA COMPOSIÇÃO, USO DE VIP OU DE UM FRAGMENTO DO MESMO E USO DE UM VIP. A invenção relaciona-se com composições compreendendo uma quantidade farmacologicamente efetiva de um ou mais fragmentos funcionais de peptídeo intestinal vasoativo (VIP), e o uso daquelas composições no tratamento de fibrose, hipertensão e outras distúrbios.

**PI0620566-6**

COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO PARA O TRATAMENTO PROFILÁTICO OU TERAPÊUTICO DE FIBROSE MIOCARDIAL OU UMA CONDIÇÃO ASSOCIADA, COMPOSIÇÃO PARA O TRATAMENTO PROFILÁTICO OU TERAPÊUTICO DE HIPERTENSÃO, USO DE UMA COMPOSIÇÃO, USO DE VIP OU DE UM FRAGMENTO DO MESMO E USO DE UM VIP".

Campo técnico

Esta invenção relaciona-se com composições e métodos para tratamento terapêutico ou profilático de fibrose miocárdial ou condições associadas. Em particular esta invenção relaciona-se com composições compreendendo certos fragmentos ativos de VIP e seu uso no tratamento de fibrose miocárdial.

Antecedentes

Qualquer discussão da técnica anterior através de toda a especificação não deve de nenhum modo ser considerada uma admissão que tal técnica anterior seja amplamente conhecida ou forma parte de conhecimento geral comum no campo.

Em fibrose miocárdial, o músculo do coração é substituído por tecido fibroso ou cicatricial. Isto pode interferir com a flexibilidade do músculo do coração. Ela pode levar a uma diminuição de função e, eventualmente, à falha evidente do coração. O uso de VIP e certos fragmentos de VIP no tratamento terapêutico e profilático de fibrose miocárdial e condições relacionadas foi descrito no PCT/AU2005/000835, incorporado em sua totalidade aqui por referência.

A visão convencional do relacionamento estrutura/função com relação à atividade de VIP é que os resíduos de aminoácidos de terminal N (1-5) são importantes e necessários para o fornecimento de sinal uma vez que o VIP se liga a seu receptor. Adicionalmente, existem certos resíduos-chave de aminoácidos através de toda a molécula de VIP, distais ao término N, que são importantes para a ligação do receptor. Isto sugeriria que fragmentos de VIP carentes sejam de resíduos de terminal N ou de porções significativas que abrangem os

resíduos de ligação do receptor não seriam totalmente funcionais. Estudos anteriores com dois fragmentos de VIP, descritos no PCT/AU2005/000835, indicam que tais fragmentos de VIP podem ser ativos, pelo menos no
5 tratamento de fibrose miocárdial.

É um objetivo da presente invenção identificar fragmentos adicionais de VIP que sejam ativos no tratamento de condições tais como fibrose miocárdial, que superem certas desvantagens associadas com o uso de da molécula
10 de VIP inteira ou grandes porções da mesma, ou pelo menos forneça uma alternativa útil.

Sumário da invenção

A despeito da visão correntemente prevalecente, foi surpreendentemente descoberto que a atividade de VIP e
15 seus fragmentos no tratamento e/ou prevenção de fibrose miocárdial não é restringida por ou a eliminação dos resíduos de terminal N de VIP ou a maioria de resíduos de aminoácidos responsáveis por ligação de receptor.

Em um amplo aspecto, a invenção relaciona-se com
20 composições para tratamento profilático ou terapêutico de fibrose miocárdial ou uma condição associada, tal como hipertensão, compreendendo uma quantidade farmacologicamente efetiva de um ou mais fragmentos funcionais de peptídeo intestinal vasoativo (VIP). O mais
25 preferivelmente, os fragmentos (de VIP) têm como uma seqüência núcleo os resíduos de aminoácidos 6-10 de VIP nativo, ou substituições conservativas dos mesmos. Entretanto, eles também podem ter como uma seqüência núcleo os resíduos de aminoácidos 16 a 25 de VIP nativo,
30 ou substituições conservativas dos mesmos.

Conseqüentemente, em um primeiro aspecto a invenção provê uma composição para tratamento profilático ou terapêutico de fibrose miocárdial ou uma condição associada, a
35 composição compreendendo uma quantidade farmacologicamente efetiva de um ou mais fragmentos funcionais de peptídeo intestinal vasoativo (VIP) tendo como uma seqüência núcleo os resíduos de aminoácidos 6 a 10 de VIP nativo,

ou substituições conservativas dos mesmos.

Os fragmentos ativos preferidos de VIP são VIP(4-16), VIP(6-16), VIP(6-10), VIP(6-12), VIP(6-20) E VIP(6-24) com a ressalva que os fragmentos VIP(1-12) e VIP(6-28) não estejam incluídos. Entretanto, o uso de fragmentos de VIP, incluindo VIP(1-12) e VIP(6-28) para o tratamento de fibrose miocárdial e outras condições associadas tais como hipertensão é abrangido pela presente invenção.

A quantidade farmacologicamente efetiva de um fragmento de VIP ativo variará de acordo com o paciente e/ou com a gravidade da doença ou condição. Estas variáveis podem ser determinadas por alguém experiente na técnica por experimentação de rotina. Uma faixa de dosagem apropriada, como um ponto de partida, pode ser derivada de dosagens administradas nos modelos animais descritos aqui, ou com referência ao PCT/AU2005/000835.

Conseqüentemente, em um segundo aspecto a invenção provê uma composição para tratamento profilático ou terapêutico de fibrose miocárdial ou uma condição associada, a composição compreendendo uma quantidade farmacologicamente efetiva de um ou mais fragmentos funcionais de peptídeo intestinal vasoativo (VIP) tendo como uma seqüência núcleo os resíduos de aminoácidos 16 a 25 de VIP nativo, ou substituições conservativas dos mesmos.

Conseqüentemente, em um terceiro aspecto a invenção provê uma composição para tratamento profilático ou terapêutico de fibrose miocárdial ou uma condição associada, a composição compreendendo uma quantidade farmacologicamente efetiva de um ou mais fragmentos funcionais de peptídeo intestinal vasoativo (VIP) selecionados do grupo consistindo de VIP(4-16), VIP(6-16), VIP(6-10), VIP(6-12), VIP(10-28), VIP(16-28), VIP(6-20) e VIP(6-24), ou substituições conservativas dos mesmos.

Conseqüentemente, em um quarto aspecto a invenção provê uma composição para tratamento profilático ou terapêutico de fibrose miocárdial ou uma condição associada, a composição compreendendo uma quantidade farmacologicamente

efetiva de um ou mais fragmentos funcionais de peptídeo intestinal vasoativo (VIP) selecionados do grupo listado na Tabela 1, ou substituições conservativas dos mesmos.

5 As composições da invenção podem ser administradas em
conjunção com um portador farmacologicamente aceitável, o qual pode ser qualquer um daqueles conhecidos na técnica ou imaginados aqui a seguir e adequados para o uso pretendido. Como portadores, a composição farmacêutica da invenção pode incluir outros ingredientes, incluindo
10 tinturas, preservativos, tamponadores e antioxidantes, por exemplo, As composições da presente invenção também podem incluir outros agentes ativos úteis no tratamento de condições cardiovasculares.

A composição farmacêutica da invenção pode assumir
15 qualquer forma adequada, mas é preferivelmente adequada para administração por rota oral, intravenosa, intramuscular ou subcuticular. Outros métodos de administração tais como emplastos, pitadas, sprays nasais e similares serão claros para aqueles experientes
20 na técnica.

De acordo com um quinto aspecto a invenção provê um método de tratamento terapêutico de fibrose miocárdial ou uma condição associada em um sujeito, o método incluindo administrar ao sujeito com fibrose miocárdial ou uma
25 condição associada, uma composição de acordo com a invenção.

As composições da invenção podem ser usadas para prevenir ou reduzir a velocidade de progressão de fibrose miocárdial estabelecida, bem como reduzir o grau de
30 fibrose estabelecida.

De acordo com um sexto aspecto a invenção provê um método de tratamento profilático de fibrose miocárdial ou uma condição associada em um sujeito, o método incluindo administrar ao sujeito em risco de desenvolver fibrose
35 miocárdial ou uma condição associada, uma composição de acordo com a invenção.

Com relação a tratamento profilático será entendido que

tal tratamento beneficiará particularmente sujeitos que estão em risco de desenvolver fibrose miocárdial ou uma condição associada. Como um exemplo de sujeitos na categoria de risco são aqueles tendo hipertensão, diabetes, miocardite, doença cardíaca isquêmica, fármacos tais como daunorubicina e outros que são usados em quimioterapia de câncer, predisposição genética, outras condições tais como Síndrome de Conn e Feocromocitoma, dieta com alto teor de sal e similares. O tratamento profilático pode ser usado para prevenir ou reduzir a velocidade de desenvolvimento de fibrose no grupo de risco. Alta proporção de sujeitos já pode ter sinais de falha prematura do coração em ecocardiografia. Por exemplo, tais sinais estão presentes em aproximadamente 80% de pacientes com hipertensão. A incidência em diabéticos é ainda mais alta.

De acordo com um sétimo aspecto a invenção provê um método de tratamento profilático ou terapêutico de falha cardíaca congestiva em um sujeito, o método incluindo administrar ao sujeito em risco de desenvolver falha cardíaca congestiva, uma composição farmacêutica de acordo com a invenção.

De acordo com um oitavo aspecto a invenção provê um método para reduzir os níveis, inibir ou reduzir a produção, de mediadores pró-fibróticos em um sujeito, o método incluindo administrar ao sujeito uma composição de acordo com a invenção.

De acordo com um nono aspecto a invenção provê um método para reduzir a formação de colágeno ou intensificar a degradação de colágeno no músculo cardíaco de um sujeito, o método incluindo administrar ao sujeito uma composição de acordo com a invenção.

De acordo com um décimo aspecto a invenção provê um método de tratamento terapêutico ou profilático de hipertensão, o método incluindo administrar ao sujeito uma composição de acordo com a invenção.

De acordo com um décimo primeiro aspecto a invenção prove

um método para reduzir a pressão sangüínea em um sujeito, o método incluindo administrar a um sujeito uma composição de acordo com a invenção.

5 Será aparente a alguém experiente na técnica que o padrão de uso das composições da invenção pode necessitar ser alterado para efeito ótimo. Pode ser necessário levar em conta a natureza da doença ou condição bem como sua gravidade.

10 As condições associadas, que podem ser sujeitas à prevenção ou tratamento pelas composições da invenção, pode incluir hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica, miocardite, cardiomiopatia, disfunção ventricular esquerda e falha cardíaca congestiva (para a qual a fibrose miocardial pode ser uma patologia subjacente).
15 A condição associada pode incluir também condições que dão surgimento à geração de mediadores pró-fibróticos ou condições que predispoem um sujeito à fibrose miocardial, tal como por exemplo hipertensão e/ou ingestão de alto teor de sal, doenças tais como diabetes e similares.
20

Um aspecto adicional da invenção inclui o uso de uma composição da invenção na fabricação de um medicamento para o tratamento profilático ou terapêutico de fibrose miocardial, ou uma condição associada.

25 Ainda um outro aspecto da invenção provê o uso de uma composição da invenção na fabricação de um medicamento para o tratamento profilático ou terapêutico de falha cardíaca congestiva.

30 Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se com uma composição compreendendo uma quantidade farmacologicamente efetiva de um ou mais fragmentos funcionais de peptídeo intestinal vasoativo (VIP) com a ressalva que os fragmentos VIP(1-12) e VIP(6-28) não estejam incluídos.

35 Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se com uma composição compreendendo uma quantidade farmacologicamente efetiva de um ou mais fragmentos funcionais de peptídeo intestinal vasoativo (VIP) tendo como uma seqüência de

núcleo os resíduos de aminoácidos 6-10 ou 16-25 de VIP nativo, ou substituições conservativas dos mesmos. Preferivelmente, os fragmentos de VIP(1-12) e VIP(6-28) não estão incluídos.

- 5 Preferivelmente, o fragmento de VIP é um ou mais fragmentos selecionados do grupo consistindo de: VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VIP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28), VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28), VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VIP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28) ou substituições conservativas dos mesmos.
- 20 Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se com uma composição para o tratamento profilático ou terapêutico de fibrose miocárdial ou uma condição associada, a composição compreendendo uma quantidade farmacologicamente efetiva de um ou mais fragmentos funcionais de peptídeo intestinal vasoativo (VIP) onde o fragmento VIP é um ou mais fragmentos selecionados do grupo consistindo de: VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VIP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28), VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28), VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VIP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26),

VIP(6-27), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28) ou substituições conservativas dos mesmos.

Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se com uma
5 composição para tratamento profilático ou terapêutico de hipertensão, a composição compreendendo uma quantidade farmacologicamente efetiva de um ou mais fragmentos funcionais de peptídeo intestinal vasoativo (VIP) sendo que o fragmento VIP é um ou mais fragmentos selecionados
10 do grupo consistindo de: VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VIP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28),VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13),
15 VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28),VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VIP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28) ou substituições conservativas dos mesmos.

Preferivelmente, as composições de acordo com a presente
25 invenção são administradas em conjunção com um portador farmacologicamente aceitável. Elas podem ser administradas preferivelmente em conjunção com um ou mais outros agentes ativos úteis no tratamento de condições cardiovasculares. Elas podem, por preferência, ser
30 formuladas para administração por rota oral, intravenosa, intramuscular ou subcuticular.

Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se com um
método de tratamento terapêutico ou profilático de
fibrose miocárdial ou uma condição associada incluindo
35 uma quantidade farmacologicamente efetiva de um ou mais fragmentos funcionais de peptídeo intestinal vasoativo (VIP) tendo como uma seqüência núcleo os resíduos de

aminoácidos 6-10 ou 16-25 de VIP nativo, ou substituições conservativas dos mesmos.

Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se com um método de tratamento terapêutico de fibrose miocárdial ou
5 uma condição associada em um sujeito, o método incluindo administrar a um sujeito uma composição de acordo com a presente invenção.

Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se com um método de tratamento terapêutico ou profilático de
10 fibrose miocárdial ou uma condição associada em um sujeito, o método incluindo administrar a um sujeito uma composição incluindo um ou mais fragmentos de VIP selecionados do grupo consistindo de VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VIP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28), VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28), VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VIP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28) ou substituições conservativas dos mesmos.

Preferivelmente, o método é usado para prevenir ou reduzir a velocidade de progressão de fibrose miocárdial estabelecida, ou alternativamente, reduzir o grau de
30 fibrose estabelecida.

Preferivelmente a condição associada é hipertensão, diabetes, miocardite, doença cardíaca isquêmica, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica, miocardite, cardiomiopatia, disfunção ventricular
35 esquerda, falha cardíaca congestiva (para a qual a fibrose miocárdial pode ser uma patologia subjacente), tratamento com drogas tais como daunorubicina e outras

que são usadas em quimioterapia de câncer, predisposição genética, outras condições tais como Síndrome de Conn e Feocromocitoma, dieta com alto teor de sal e similares.

5 Preferivelmente a condição associada inclui condições que dão surgimento à geração de mediadores pró-fibróticos ou condições que predispõem um sujeito a fibrose miocárdial. Preferivelmente o tratamento profilático é usado para prevenir ou reduzir a velocidade de desenvolvimento de fibrose no grupo de risco.

10 Preferivelmente a condição é hipertensão e/ou ingestão de alto teor de sal, doenças tais como diabetes e similares. O mais preferivelmente, a condição é hipertensão.

Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se com um método de tratamento terapêutico ou profilático de 15 fibrose miocárdial reduzindo hipertensão, o método incluindo administrar a um sujeito necessitando o mesmo ou em risco uma composição incluindo um fragmento de VIP.

Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se com um método de tratamento terapêutico ou profilático de

20 fibrose miocárdial reduzindo hipertensão, o método incluindo administrar uma composição incluindo um ou mais fragmentos de VIP selecionados do grupo consistindo de

VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19),

25 VIP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28),VIP(5-10),

VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20),

VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), 30 VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28),VIP(6-10), VIP(6-11),

VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21),

VIP(6-22), VIP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-

35 27), VIP(16-28) ou substituições conservativas dos mesmos.

Preferivelmente, o método é usado para prevenir ou

reduzir a velocidade de progressão de fibrose miocárdial estabelecida.

Preferivelmente o método é usado para reduzir o grau de fibrose estabelecida.

5 Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se com um método para abaixar a pressão sanguínea compreendendo administrar a um sujeito necessitando o mesmo uma composição incluindo uma quantidade farmacologicamente efetiva de um ou mais peptídeos intestinais vasoativos
10 (VIP) e/ou fragmento ativo dos mesmos com um portador farmacologicamente aceitável.

Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se com um método para abaixar a pressão sanguínea compreendendo administrar a um sujeito necessitando o mesmo uma
15 composição incluindo uma quantidade farmacologicamente efetiva de um ou mais fragmentos funcionais de peptídeo intestinal vasoativo (VIP) tendo como uma seqüência de núcleo os resíduos de aminoácidos 6-10 ou 16-25 de VIP nativo, ou substituições conservativas dos mesmos.

20 Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se com um método para abaixar a pressão sanguínea, o método incluindo administrar a um sujeito uma composição incluindo um ou mais fragmentos de VIP selecionados do grupo consistindo de VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12),
25 VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VIP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28), VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18),
30 VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28), VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VIP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28) ou substituições conservativas dos mesmos.

Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se com um método para tratar hipertensão compreendendo administrar a um sujeito necessitando o mesmo uma composição incluindo uma quantidade farmacologicamente efetiva de um ou mais fragmentos funcionais de peptídeo intestinal vasoativo (VIP) tendo como uma seqüência núcleo os resíduos de aminoácidos 6-10 ou 16-25 de VIP nativo, ou substituições conservativas dos mesmos.

Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se com um método para tratar hipertensão compreendendo administrar a um sujeito necessitando o mesmo uma composição incluindo uma quantidade farmacologicamente efetiva de um ou mais fragmentos funcionais de peptídeo intestinal vasoativo (VIP) tendo como uma seqüência núcleo os resíduos de aminoácidos 6-10 ou 16-25 de VIP nativo, ou substituições conservativas dos mesmos.

Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se com um método de tratamento terapêutico ou profilático de hipertensão, o método incluindo administrar a um sujeito uma composição incluindo um ou mais fragmentos de VIP selecionados do grupo consistindo de VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VIP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28), VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28), VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VIP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28) ou substituições conservativas dos mesmos.

Preferivelmente, o sujeito tem fibrose miocárdial ou uma condição associada.

Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se com um

método para reduzir os níveis, inibir ou reduzir a produção de mediadores pró-fibróticos em um sujeito, o método incluindo administrar ao sujeito uma composição de acordo com a presente invenção.

5 Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se com um método para reduzir a formação de colágeno ou intensificar a degradação de colágeno no músculo cardíaco de um sujeito, o método incluindo administrar ao sujeito uma composição de acordo com a invenção.

10 Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se com o uso de uma composição de acordo com a invenção para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de fibrose miocárdial ou uma condição associada.

15 Preferivelmente, o uso é para prevenir ou reduzir a velocidade de progressão de fibrose miocárdial estabelecida. Alternativamente, o uso é para prevenir ou reduzir a velocidade de desenvolvimento de fibrose em um grupo de risco. Também preferivelmente, o uso é para reduzir o grau de fibrose estabelecida.

20 Preferivelmente, a condição associada é hipertensão, diabetes, miocardite, doença cardíaca isquêmica, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica, miocardite, cardiomiopatia, disfunção ventricular esquerda, falha cardíaca congestiva (para a qual fibrose miocárdial pode ser uma patologia subjacente), tratamento
25 com fármacos tais como daunorubicina e outros que são usados em quimioterapia de câncer, predisposição genética, outras condições tais como Síndrome de Conn e Feocromocitoma, dieta com alto teor de sal e similares.

30 Preferivelmente, a condição associada inclui condições que dão surgimento à geração de mediadores pró-fibróticos ou condições que predisõem um sujeito à fibrose miocárdial. Preferivelmente, a condição é hipertensão e/ou ingestão de alto teor de sal, doenças tais com
35 diabetes e similares.

Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se com o uso de uma composição incluindo um ou mais fragmentos de VIP

selecionados do grupo consistindo de VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VIP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28),VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28),VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VIP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28) ou substituições conservativas dos mesmos na fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico ou profilático de fibrose miocárdial ou uma condição associada.

Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se com o uso de uma composição incluindo um ou mais fragmentos de VIP selecionados do grupo consistindo de VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VIP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28),VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28),VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VIP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28) ou substituições conservativas dos mesmos na fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico ou profilático de fibrose miocárdial reduzindo hipertensão.

Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se com o uso de VIP ou um fragmento do mesmo na fabricação de um

medicamento para abaixar a pressão sanguínea em um
sujeito. Preferivelmente, o fragmento de VIP é um ou mais
fragmentos de VIP selecionados do grupo consistindo de
VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14),
5 VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19),
VIP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24),
VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28),VIP(5-10),
VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15),
VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20),
10 VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25),
VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28),VIP(6-10), VIP(6-11),
VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16),
VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21),
VIP(6-22), VIP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26),
15 VIP(6-27), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-
27), VIP(16-28).

Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se com o uso de
um VIP na fabricação de um medicamento para o tratamento
terapêutico ou profilático de hipertensão.
20 Preferivelmente o fragmento de VIP é um ou mais
fragmentos de VIP selecionados do grupo consistindo de
VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14),
VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19),
VIP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24),
25 VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28),VIP(5-10),
VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15),
VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20),
VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25),
VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28),VIP(6-10), VIP(6-11),
30 VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16),
VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21),
VIP(6-22), VIP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26),
VIP(6-27), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-
27), VIP(16-28).

35 Descrição resumida das figuras

Figura 1: Comparação do grau de fibrose miocárdial em
ratos WKY em uma dieta com alto teor de sal após 4

semanas de infusão de veículo, VIP(6-16) ou VIP(4-16).

Figura 2: Comparação de fibrose miocárdial em ratos com 14 semanas de idade (instante zero) então em uma dieta com alto teor de sal por 4 semanas e recebendo ou infusão
5 de veículo ou infusão de VIP(6-16) (5 pmol/kg/min por 4 semanas).

Figura 3: Fibrose miocárdial em ratos WKY de 18 semanas de idade após 4 semanas em uma dieta com alto teor de sal e tratados com VIP(6-16), VIP(10-28), VIP(16-28), VIP(4-
10 16) e VIP(1-12) ou veículo Controle. Todos os peptídeos foram infundidos em uma dose de 5 pmol/kg/min por 4 semanas.

Figura 4: Fibrose miocárdial em ratos WKY de 18 semanas de idade após 4 semanas em uma dieta com alto teor de sal e tratados com VIP nativo, VIP(6-28), VIP(6-16), ou
15 veículo Controle. Todos os peptídeos foram infundidos em uma dose de 5 pmol/kg/min por 4 semanas.

Figura 5: Fibrose miocárdial em ratos WKY de 18 semanas de idade após 4 semanas em uma dieta com alto teor de sal e tratados com VIP nativo, VIP(6-28), VIP(10-28), VIP(16-
20 28), VIP(4-16) e VIP(1-12) ou veículo Controle. Todos os peptídeos foram infundidos em uma dose de 5 pmol/kg/min por 4 semanas.

Figura 6: Pressão sanguínea sistólica (PSS) em SHR após 4
25 semanas em uma dieta com alto teor de sal e tratados com VIP(1-28), VIP(4-10), VIP(4-12), VIP(4-16), VIP(4-20), VIP(4-24) e VIP(4-28) ou controle. Todos os peptídeos foram infundidos em uma dose de 5 pmol/kg/min por 4 semanas.

Figura 7: Pressão sanguínea sistólica (PSS) em SHR após 4
30 semanas em uma dieta com alto teor de sal e tratados com VIP(1-28), VIP(5-10), VIP(6-12), VIP(6-16), VIP(6-20), VIP(6-24) e VIP(6-28) ou controle. Todos os peptídeos foram infundidos em uma dose de 5 pmol/kg/min por 4
35 semanas.

Figura 8: Pressão sanguínea sistólica (PSS) em SHR após 4 semanas em uma dieta com alto teor de sal e tratados com

VIP(1-28), VIP(16-20), VIP(16-28) ou controle. Todos os peptídeos foram infundidos em uma dose de 5 pmol/kg/min por 4 semanas.

Figura 9: Pressão sanguínea sistólica (PSS) em SHR após 4
5 semanas em uma dieta com alto teor de sal e tratados com VIP(1-28), VIP(1-12), e VIP(10-28) ou controle. Todos os peptídeos foram infundidos em uma dose de 5 pmol/kg/min por 4 semanas.

Descrição da configuração preferida

10 Foi agora descoberto, bem surpreendentemente em vista das visões bem aceitas mantidas neste campo, que aminoácidos carentes de fragmentos de VIP e motivos imaginados a serem importantes para sua função são contudo agentes terapêuticos úteis para reverter ou retardar o início de
15 fibrose miocárdial, ou prevenir o início de fibrose em sujeitos em risco de desenvolver fibrose miocárdial. Assim, fragmentos de VIP também são úteis no tratamento de falha cardíaca congestiva.

O uso das composições farmacêuticas da invenção no
20 tratamento de fibrose miocárdial ou condições associadas representa uma nova classe de agentes terapêuticos para estas condições. Os tratamentos existentes para fibrose miocárdial ou condições associadas usualmente alvejam um, ou no máximo dois, dos mecanismos causativos conhecidos
25 em fibrose miocárdial. Sem desejar ser garantido por qualquer particular mecanismo de ação, é acreditado que as preparações farmacêuticas da invenção podem alvejar virtualmente todos os promotores correntemente conhecidos de fibrose miocárdial.

30 Com base nos presentes estudos, e não desejando ser garantido por teoria, é postulado que fragmentos de VIP atuam como um maior regulador para impedir o desenvolvimento de fibrose e que o esvaziamento de VIP pode liberar a síntese de um número de mediadores pró-
35 fibróticos, provocando dessa forma ferimento miocárdico. Os fragmentos de VIP da presente invenção parecem ser capazes de atuar em grande parte do mesmo modo que VIP

nativo, mas são mais adequados para aplicações terapêuticas devido a tamanho menor e, portanto, estabilidade aumentada e facilidade de produção.

Adicionalmente, e inesperadamente, um número de
5 fragmentos carentes de certos resíduos e domínios de aminoácidos comumente imaginados a serem importantes para sua função foram mostrados a estarem ativos nos presentes estudos. Fragmentos particularmente úteis são VIP(6-16), VIP(16-28), VIP(10-28), VIP(6-12), VIP(6-10), VIP(6-24) e
10 VIP(4-16). Adicionalmente, os fragmentos listados na Tabela 1 também são esperados a serem úteis nos métodos da presente invenção. Os fragmentos VIP(1-12) e VIP(6-28) foram descritos anteriormente e não estão incluídos na presente invenção. Será entendido que a presente invenção
15 também abrange dentro de seu escopo certos análogos dos fragmentos de VIP que são baseados em substituição conservativa de um ou mais aminoácidos dos fragmentos de VIP com aminoácidos que não alteram as atividades biológicas dos fragmentos de VIP. Tais substituições são
20 bem conhecidas por aqueles experientes na técnica e não requerem mais do que a simples tentativa e erro usando técnicas bem estabelecidas. Logo, o termo "fragmento de VIP" como usado no contexto da presente invenção é intencionado a abranger tais análogos.

25 Outros fragmentos de VIP úteis estão listados na Tabela 1. Todas as seqüências se relacionam com VIP e fragmentos de origem humana, mas devido ao alto nível de conservação de aminoácido, o VIP e fragmentos do mesmo derivados de outras espécies mamíferas também são contemplados e
30 abrangidos pela presente invenção.

A presente invenção também contempla composições farmacêuticas que incluem fragmentos de VIP ativos. Tais composições podem incluir qualquer tipo de forma de dosagem tais como comprimidos, cápsulas, pós, formulações
35 líquidas, liberação retardada ou sustentada, emplastros, pitadas, sprays nasais e similares. As formulações podem adicionalmente incluir outros ingredientes tais como

tinturas, preservativos, tamponadores e antioxidantes, por exemplo. A forma física e conteúdo das formulações farmacêuticas contempladas são preparações convencionais que podem ser formuladas por aqueles experientes no campo de formulação farmacêutica e são baseadas em princípios e composições bem estabelecidos descritos em, por exemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy [A ciência e prática de farmácia], 19ª Edição, 1995; British Pharmacopoeia 2000 [Farmacopéia inglesa 2000] e textos e manuais de formulação similares. As composições da presente invenção também podem incluir outros agentes ativos úteis no tratamento de condições cardiovasculares. A rota e frequência de administração das composições da presente invenção dependerão dos requisitos do tratamento e da natureza da molécula a ser administrada. Assim as formulações podem ser adequadamente preparadas para administração por injeção intravenosa, intramuscular ou subcuticular. Os fragmentos de VIP também podem ser adequados para administração mucosal tal como oral, sublingual, nasal e similares. Estes parâmetros são facilmente estabelecidos por aqueles experientes na técnica.

As composições farmacêuticas da invenção se mostraram a ser efetivas na prevenção ou retardamento da progressão de fibrose miocárdial estabelecida, bem como na redução do grau (reversão) de fibrose estabelecida e portanto importante em aplicações terapêuticas. As composições da presente invenção também são úteis para tratamento profilático ou terapêutico de falha cardíaca congestiva. Estas são descobertas importantes com relação à faixa e gravidade de condições que podem ser tratadas com as composições da presente invenção.

Adicionalmente, as composições da presente invenção podem ser usadas profilaticamente em sujeitos em risco de desenvolver fibrose miocárdial ou uma condição associada. Como um exemplo de sujeitos na categoria de risco estão aqueles tendo hipertensão, diabetes, miocardite, doença

cardíaca isquêmica, fármacos tais como daunorubicina e outros que são usados em quimioterapia de câncer, predisposição genética, outras condições tais como Síndrome de Conn e Feocromocitoma, dieta com alto teor de sal e similares. O termo "profilático" como usado no contexto da presente invenção é intencionado *inter alia* a abranger tratamentos usados para prevenir ou retardar o desenvolvimento de fibrose no grupo de risco. Alta proporção de sujeitos aos quais pode ser dado tratamento profilático já pode ter sinais de falha cardíaca prematura em ecocardiografia.

O termo "condição associada" como usado no contexto da presente invenção e em referência a fibrose miocárdial é intencionado a abranger, sem limitações, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica, miocardite, cardiomiopatia, disfunção ventricular esquerda e falha cardíaca congestiva (para a qual fibrose miocárdial pode ser uma patologia subjacente). A condição associada também pode incluir condições que dão surgimento à geração de mediadores pró-fibróticos ou condições que predisõem um sujeito a fibrose miocárdial, tal como, por exemplo, hipertensão e/ou ingestão de alto teor de sal, doenças tais como diabetes e similares.

Conservando o teor de VIP do músculo cardíaco em um sujeito com, ou em risco de desenvolver fibrose miocárdial ou condição associada, através do uso das composições da presente invenção benefícios terapêuticos significativos podem ser conseguidos incluindo a redução de fibrose, redução no nível, produção ou atividade de mediadores pró-fibróticos, redução na progressão de fibrose, redução na formação de colágeno ou intensificação de degradação de colágeno no músculo cardíaco.

A invenção será agora descrita mais particularmente com referência a exemplos não limitantes.

EXPERIMENTOS

Toda a metodologia e técnicas gerais foram descritas em

detalhes no PCT/AU2005/000835, incorporado aqui em sua totalidade por referência.

Exemplo 1. - Efeito de infusão de fragmento de VIP em fibrose em modelos animais de fibrose

5 Quatro modelos animais de fibrose miocárdial foram usados (animais obtidos de Australian Animal Resources, Perth, Western Austrália, Austrália)

i) rato WKY alimentado com uma dieta com alto teor de sal

10 ii) rato WKY alimentado com uma dieta com alto teor de sal e dado L-NAME (ω -monometil-nitro-L-arginina, Sigma Chemical Co.) 10 mg/kg/dia na água de beber

iii) ratos WKY com diabetes induzida por injeção de estreptozotocina 60 mg/kg

15 iv) rato SHR alimentado com uma dieta de sal a 2,2% por 4 semanas

Em cada modelo os ratos foram randomizados para VIP(4-16) (Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln),

VIP(6-16) (Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln),

VIP(4-20) (Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-

20 Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys), ou VIP(4-24) (Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-

Tyr-Leu-Asn), VIP(16-28) (Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-

Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn), VIP(10-28) (Tyr-Thr-Arg-Leu-

Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn),

25 VIP(6-12) (Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg), VIP(6-10) (Phe-

Thr-Asp-Asn-Tyr), VIP(6-20) (Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-

Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys), ou VIP(6-24) (Phe-Thr-

Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-

Tyr-Leu-Asn) (Todos obtidos de ou sintetizados por

30 Auspep, Austrália) ou infusão de veículo de controle

(Hartman's Solution, Baxter) por 4 semanas via minibomba

Alzet (n = 6-8 para cada grupo experimental). A dose de cada peptídeo foi 5 pmol/kg/min.

35 Nos modelos i) e ii) ratos WKY de 14 semanas de idade foram iniciados em dieta com alto teor de sal ou dieta com alto teor de sal mais L-NAME. Eles passaram por inserção operativa de uma minibomba Alzet para infusão de

VIP ou veículo. Após 4 semanas os ratos foram anestesiados e os corações colhidos. Os níveis de fibrose miocárdica foram quantificados.

No modelo iii) os ratos foram injetados com estreptozotocina 60 mg/kg em 14 semanas de idade. Após 8
5 semanas os ratos diabéticos são randomizados para infusão de peptídeo (5 pmol/kg/min) ou nenhum tratamento. Os peptídeos são administrados como acima. Após 4 semanas adicionais os ratos são anestesiados e os corações
10 colhidos como acima.

No modelo iv) ratos SHR de 14 semanas de idade são iniciados em uma dieta com 2,2% de sal. Eles passam por inserção operativa de uma minibomba Alzet para infusão de peptídeo ou veículo. Após 4 semanas os ratos são
15 anestesiados e os corações colhidos. Os níveis de fibrose miocárdica são quantificados como acima.

O grau de fibrose miocárdica é quantificado por dois métodos de maneira conhecida (refira-se a Ye VZC, Hodge G, Yong JLC & Duggan KA (2002) Early myocardial fibrosis is associated with depletion of vasoactive intestinal peptide in the heart *Exp. Physiol* [Exp. Fisiol. A fibrose miocárdica prematura está associada com o esgotamento de peptídeo intestinal vasoativo no coração] 87:539-546 Ye VZC, Hodge G, Yong JLC & Duggan KA (2003) Myocardial VIP and myocardial fibrosis induced by nitric oxide synthase inhibition in the rat *Acta Physiol.* [Ata Fisiol. VIP miocárdica e fibrose miocárdica induzida por inibição de sintase de óxido nítrico no rato], *Scand.* 179:353-360. Ye VZC, Hodge G, Yong JLC & Duggan KA (2004) Vasopeptidase inhibition reverses myocardial VIP depletion and decreases myocardial fibrosis in salt sensitive hypertension *Europ. J. Pharmacol.* [J. Farmacol. Europ. A inibição de vasopeptidase reverte o esgotamento de VIP miocárdica e diminui a fibrose miocárdica em hipertensão sensível ao sal] 485:235-242).

Uma melhoria significativa foi encontrada nos corações dos ratos tratados nos quais o índice de fibrose

miocardial era significativamente mais baixo nos ratos tratados comparado com os grupos de controle (figura 1).

Exemplo 2 - Efeito de tratamento com fragmento de VIP na regressão de fibrose em modelos animais de fibrose

5 Para determinar se infusão de VIP(6-16), VIP(6-20) e VIP(6-24) provocou a regressão de fibrose existente bem como impediu a progressão de fibrose dois grupos de estudos foram executados. O grau de fibrose miocardial em ratos WKY de 14 semanas de idade não tratados foi comparado com o grau de fibrose em ratos WKY de 18
10 semanas de idade após tratamento de 4 semanas com uma dieta com alto teor de sal ou uma dieta com alto teor de sal mais L-NAME (10 mg/kg/dia) e ou VIP(6-16), VIP(6-20) e VIP(6-24) (5 pmol/kg/min) ou infusão de veículo de controle (veja a figura 2).

Os resultados preliminares são mostrados na figura 2. Os dados mostram claramente a redução de fibrose miocardial seguindo a infusão de VIP(6-16). A regressão de fibrose pode ser devida ou à redução de formação de colágeno ou
20 intensificação de sua degradação. Embora não desejando ser garantido por qualquer mecanismo particular de ação, a regressão de fibrose miocardial é provavelmente devida à ação de colagenases, que desempenham uma parte na reabsorção de colágeno.

25 A importância da presente invenção para cuidados com a saúde será imediatamente aparente a alguém experiente na técnica mediante a leitura desta divulgação. Embora a capacidade para tratar falha cardíaca tenha melhorado significativamente com o advento de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores de
30 receptor da angiotensina, bem como a realização que antagonistas de aldosterona e beta-bloqueadores melhoram o resultado em doença no estágio adiantado, a adição das preparações farmacêuticas da invenção, que atuam para impedir a progressão da lesão subjacente (fibrose), ou
35 até mesmo reverter a fibrose, tem a capacidade de impedir a escalada da doença de suave para grave e portanto para

reduzir substancialmente o fardo de cuidados com a saúde. O tamanho global de certos fragmentos de VIP e suas atividades os tornam idealmente adequados para desenvolvimento de fármacos.

5 Exemplo 3 - Efeito de tratamento com fragmento de VIP na pressão sangüínea de modelos animais de hipertensão

Para determinar se VIP e fragmentos foram efetivos no controle da pressão sangüínea, Spontaneous Hypertensive Rats (SHR) [ratos hipertensos espontâneos] foram
10 aclimatados à medição de pressão sangüínea por pletismografia de cauda e então eles foram colocados em uma dieta com 2,2% de sal por 4 semanas.

Os ratos foram randomizados para infusão de veículo de Controle (Solução de Hartman), VIP(1-28) (His-Ser-Asp-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn), VIP(4-10) (Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr), VIP(4-12) (Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg), VIP(4-16) (Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln), VIP(4-20) (Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys), VIP(4-24) (Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn), VIP(4-28) (Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn), VIP(6-10) (Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr), VIP(6-12) (Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg), VIP(6-16) (Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln), VIP(6-20) (Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys), VIP(6-24) (Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn), VIP(6-28) (Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn), VIP(16-20) (Gln-Met-Ala-Val-Lys), VIP(16-24) (Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn), VIP(16-28) (Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn), VIP(1-12) (His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg) e VIP(10-28) (Tyr-Thr-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn), VIP(4-10) (Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr).

Cada peptídeo foi infundido a 5 pmol/kg/min.

A pressão sangüínea foi medida por pletismografia de cauda duas vezes por semana por 4 semanas.

As medições de pressão sangüínea sistólica (PSS) resultante são mostradas nas figuras 6-9. Vários dos fragmentos mostraram uma redução na PSS em relação à solução de controle. O próprio VIP não foi visto a ter qualquer efeito significativo na redução de PSS, mas um número de fragmentos, notavelmente VIP(6-28), VIP(4-24), VIP(4-28), e mais particularmente VIP(4-16), VIP(4-12), VIP(4-20), VIP(6-20) e VIP(6-24) conseguiram reduções significativas em PSS. A figura 6 ilustra em alguma extensão a dificuldade para prever a atividade de fragmento de VIP a partir da estrutura. O VIP(4-16) é menos eficaz do que ou VIP(4-12), o qual tem 4AA menos, ou VIP(4-20), o qual é 4AA mais longo.

O VIP(6-28) foi divulgado no PCT/AU2005/000835 como sendo efetivo para prevenir fibrose miocárdial.

Deve ser apreciado que outras configurações e variantes das composições, métodos e usos da invenção, mantendo-se com os ensinamentos e espírito da invenção descrita, são contemplados e que estes estão dentro do escopo da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade farmacologicamente efetiva de um ou mais fragmentos funcionais de peptídeo intestinal vasoativo (VIP) tendo como uma seqüência núcleo os resíduos de aminoácidos 6-10 ou 16-25 de VIP nativo, ou substituições conservativas dos mesmos, com a ressalva que os fragmentos de VIP(1-12), VIP (14-23), VIP(6-28), VIP(6-14) e VIP(6-28) não estejam incluídos.
2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o fragmento de VIP ser um ou mais fragmentos selecionados do grupo consistindo de: VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VTP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28),VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VTP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27) ou substituições conservativas dos mesmos.
3. Composição para o tratamento profilático ou terapêutico de fibrose miocárdial ou uma condição associada, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade farmacologicamente efetiva de um ou mais fragmentos funcionais de peptídeo intestinal vasoativo (VIP) sendo que o fragmento de VIP é um ou mais fragmentos selecionados do grupo consistindo de: VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VTP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28),VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-

16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VTP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27) ou substituições conservativas dos mesmos.

4. Composição para o tratamento profilático ou terapêutico de hipertensão, em pacientes com fibrose miocárdica, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade farmacologicamente efetiva de um ou mais fragmentos funcionais de peptídeo intestinal vasoativo (VIP) sendo que o fragmento é um ou mais fragmentos selecionados do grupo consistindo de: VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VTP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28), VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VTP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), ou substituições conservativas dos mesmos.

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de ser administrada com um portador farmacologicamente aceitável.

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de ser administrada em conjunção com um ou mais agentes ativos úteis no tratamento de condições cardiovasculares.

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de ser

formulada para administração por rota oral, intravenosa, intramuscular ou subcuticular.

5 8. Uso de uma composição, como identificada em qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de ser para a produção de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de fibrose miocárdial ou uma condição associada.

10 9. Uso, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de ser para impedir ou retardar a progressão de fibrose miocárdial estabelecida.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de ser para prevenir ou retardar o desenvolvimento de fibrose em um grupo de risco.

15 11. Uso, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de ser para reduzir o grau de fibrose estabelecida.

20 12. Uso, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de a condição associada ser hipertensão, diabetes, miocardite, doença cardíaca isquêmica, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica, miocardite, cardiomiopatia, disfunção ventricular esquerda, falha cardíaca congestiva (para a qual a fibrose miocárdial pode ser uma patologia subjacente), tratamento com drogas tais como daunorubicina e outras
25 que são usadas em quimioterapia de câncer, predisposição genética, outras condições tais como Síndrome de Conn e Feocromocitoma, dieta com alto teor de sal e similares.

30 13. Uso, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de a condição associada incluir condições que dão surgimento à geração de mediadores pró-fibróticos ou condições que predisõem um sujeito à fibrose miocárdial.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de a condição ser hipertensão e/ou ingestão de alto teor de sal, doenças tais como diabetes e similares.

35 15. Uso de uma composição, caracterizado pelo fato de a composição incluir um ou mais fragmentos de VIP selecionados do grupo consistindo de VIP(4-10), VIP(4-

11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VTP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28),VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28),VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VTP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28) ou substituições conservativas dos mesmos na fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico ou profilático de fibrose miocárdial ou uma condição associada.

16. Uso de uma composição, caracterizado pelo fato de a composição incluir pelo menos um ou mais fragmentos de VIP selecionados do grupo consistindo de VIP(4-10), VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15), VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VTP(4-20), VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25), VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28),VIP(5-10), VIP(5-11), VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16), VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21), VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26), VIP(5-27), VIP(5-28),VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12), VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17), VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22), VTP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27), VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-28) ou substituições conservativas dos mesmos na fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico ou profilático de fibrose miocárdial reduzindo hipertensão.

17. Uso de VIP ou de um fragmento do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para

abaixar a pressão sanguínea em um sujeito.

18. Uso, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de o fragmento de VIP ser um ou mais fragmentos de VIP selecionados do grupo consistindo de VIP(4-10),
 5 VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15),
 VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VTP(4-20),
 VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25),
 VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28),VIP(5-10), VIP(5-11),
 VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16),
 10 VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21),
 VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26),
 VIP(5-27), VIP(5-28),VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12),
 VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17),
 VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22),
 15 VTP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27),
 VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-
 28).

19. Uso de um VIP, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento
 20 terapêutico ou profilático de hipertensão.

20. Uso, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de o fragmento de VIP ser um ou mais fragmentos de VIP selecionados do grupo consistindo de VIP(4-10),
 VIP(4-11), VIP(4-12), VIP(4-13), VIP(4-14), VIP(4-15),
 25 VIP(4-16), VIP(4-17), VIP(4-18), VIP(4-19), VTP(4-20),
 VIP(4-21), VIP(4-22), VIP(4-23), VIP(4-24), VIP(4-25),
 VIP(4-26), VIP(4-27), VIP(4-28),VIP(5-10), VIP(5-11),
 VIP(5-12), VIP(5-13), VIP(5-14), VIP(5-15), VIP(5-16),
 VIP(5-17), VIP(5-18), VIP(5-19), VIP(5-20), VIP(5-21),
 30 VIP(5-22), VIP(5-23), VIP(5-24), VIP(5-25), VIP(5-26),
 VIP(5-27), VIP(5-28),VIP(6-10), VIP(6-11), VIP(6-12),
 VIP(6-13), VIP(6-14), VIP(6-15), VIP(6-16), VIP(6-17),
 VIP(6-18), VIP(6-19), VIP(6-20), VIP(6-21), VIP(6-22),
 VTP(6-23), VIP(6-24), VIP(6-25), VIP(6-26), VIP(6-27),
 35 VIP(10-28), VIP(16-25), VIP(16-26), VIP(16-27), VIP(16-
 28).

1/5

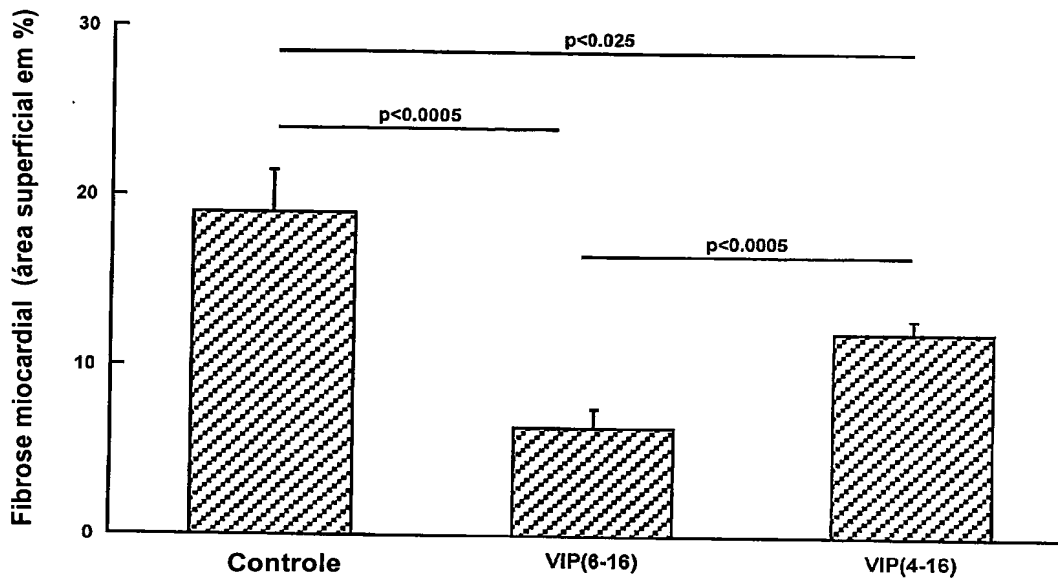


FIG.1

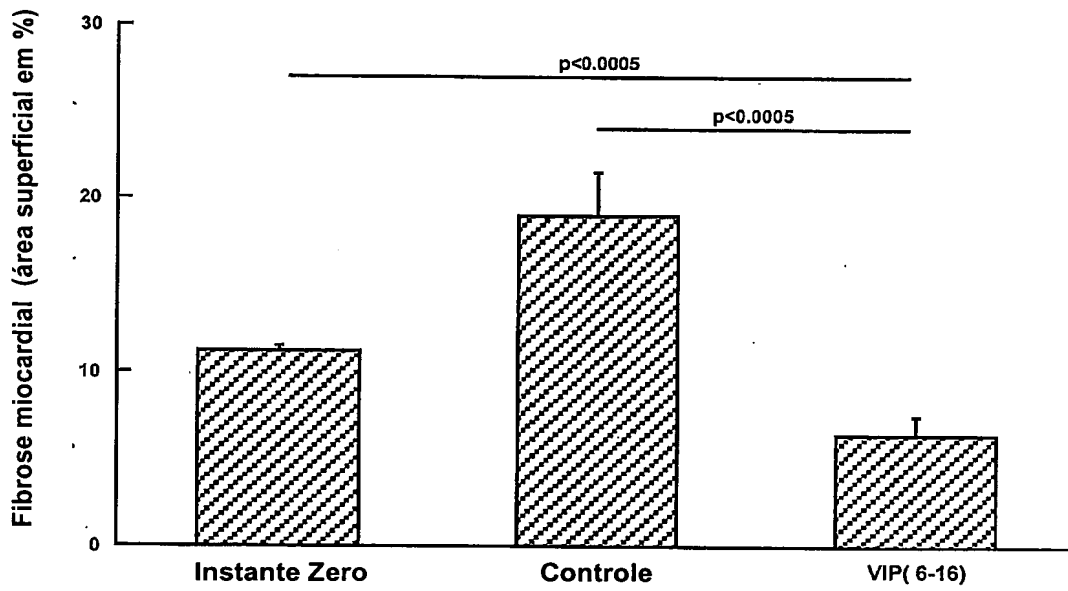


FIG.2

2/5

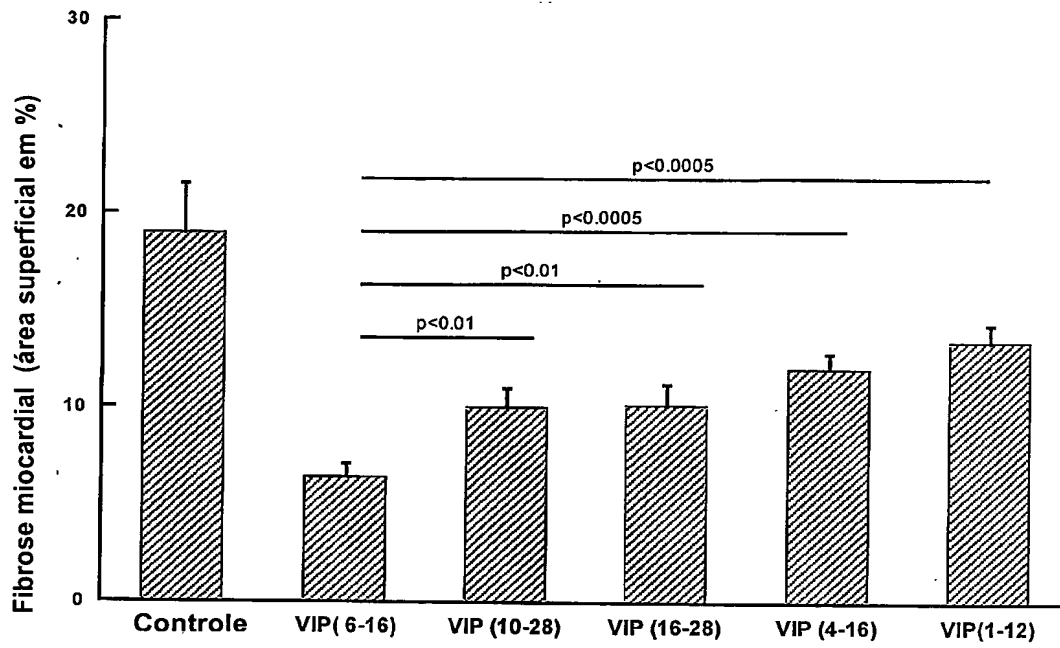


FIG.3

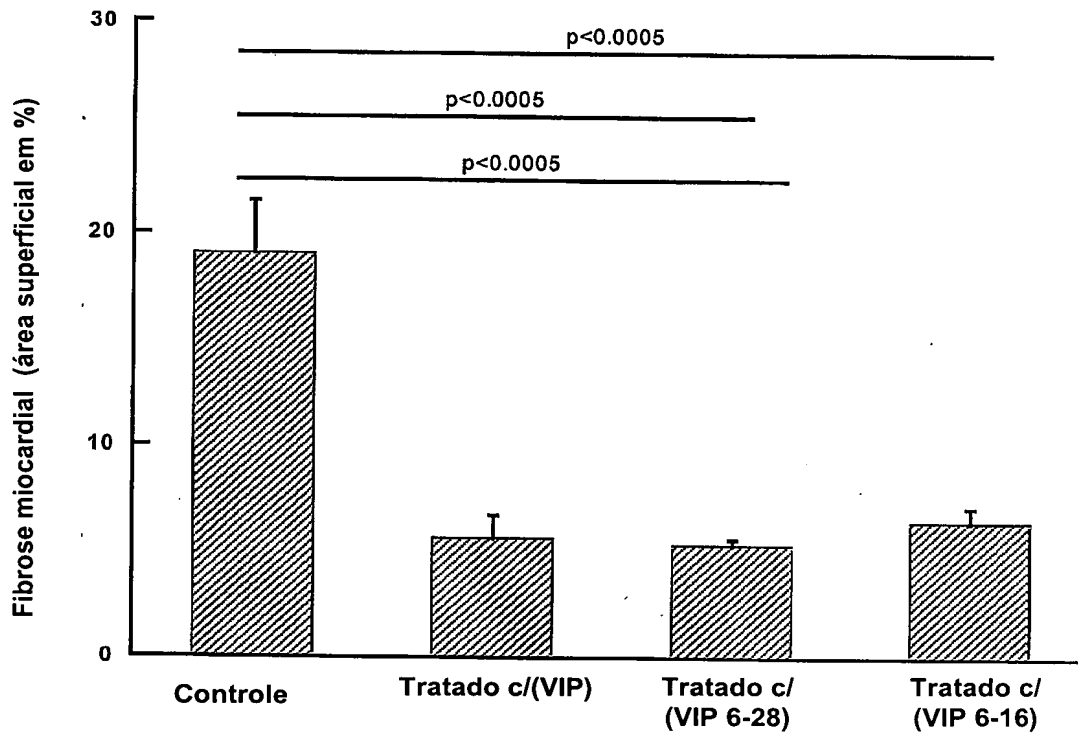


FIG.4

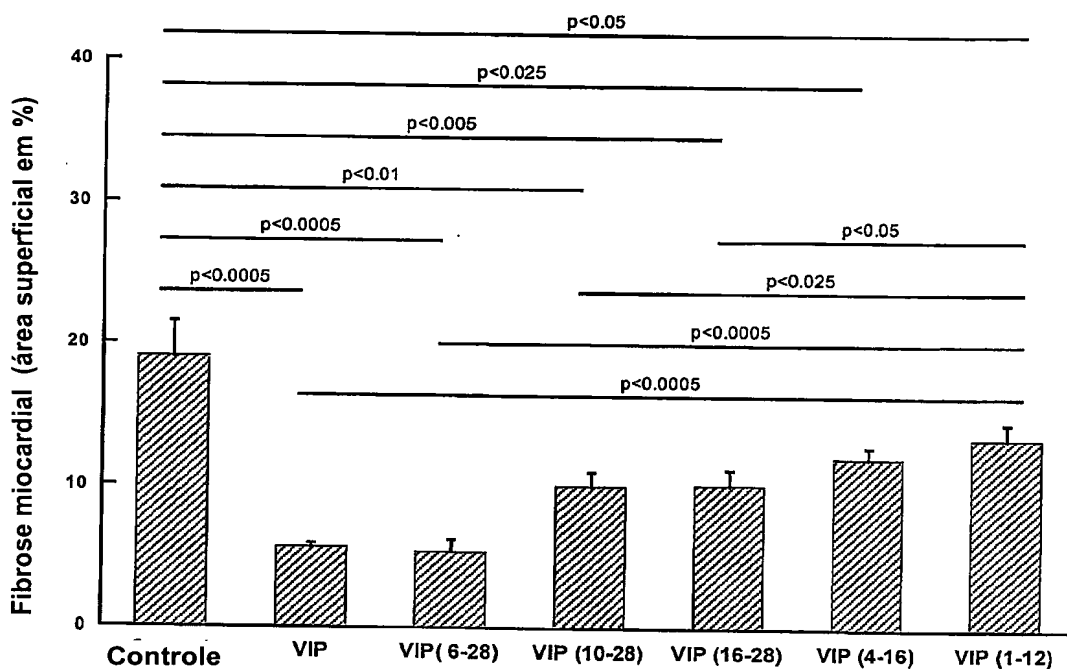
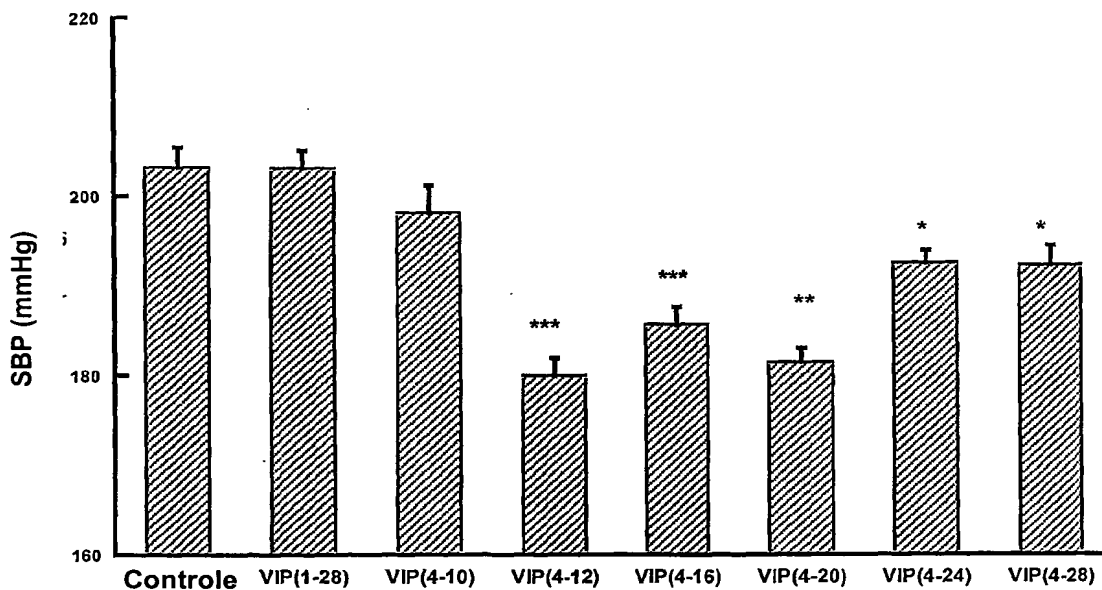
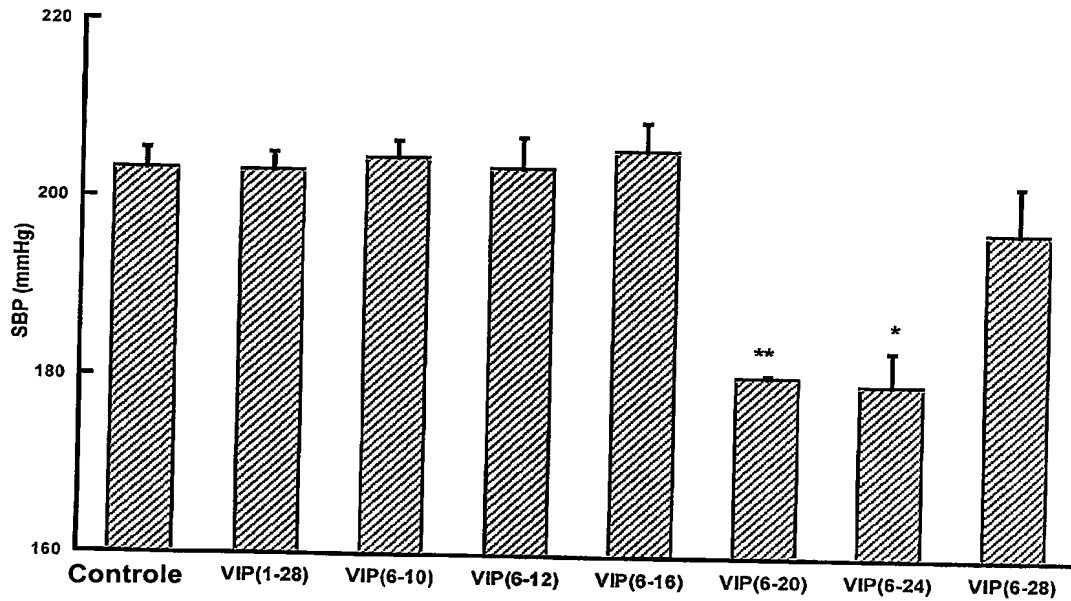


FIG.5



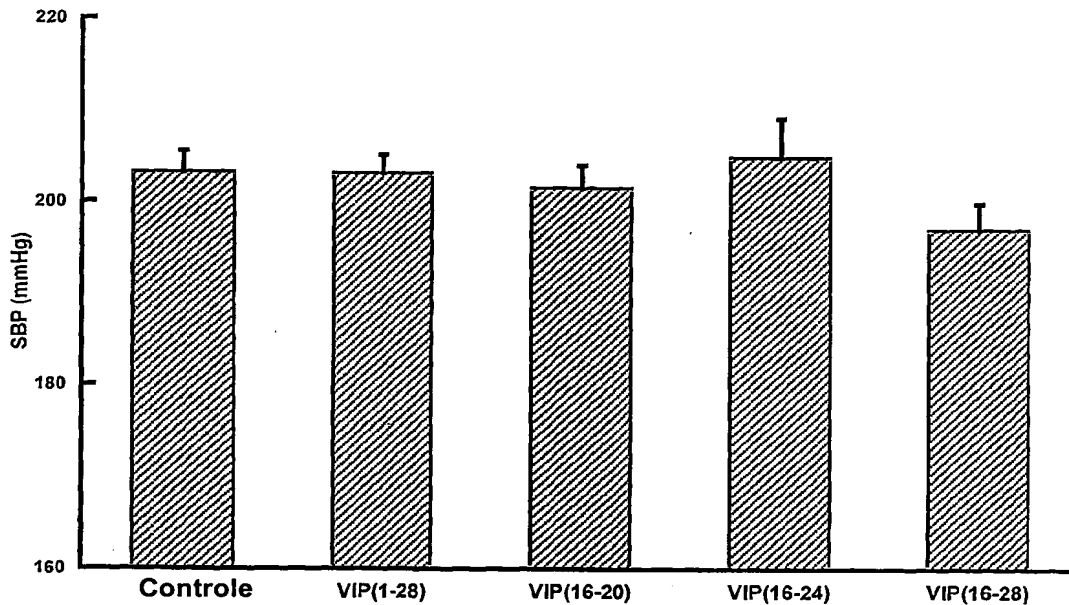
Pressão sanguínea sistólica (PSS) em SHR em dieta com 2,2% de sal após 4 semanas de tratamento. Os peptídeos foram infundidos a 5 pmol/kg/min. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

FIG.6



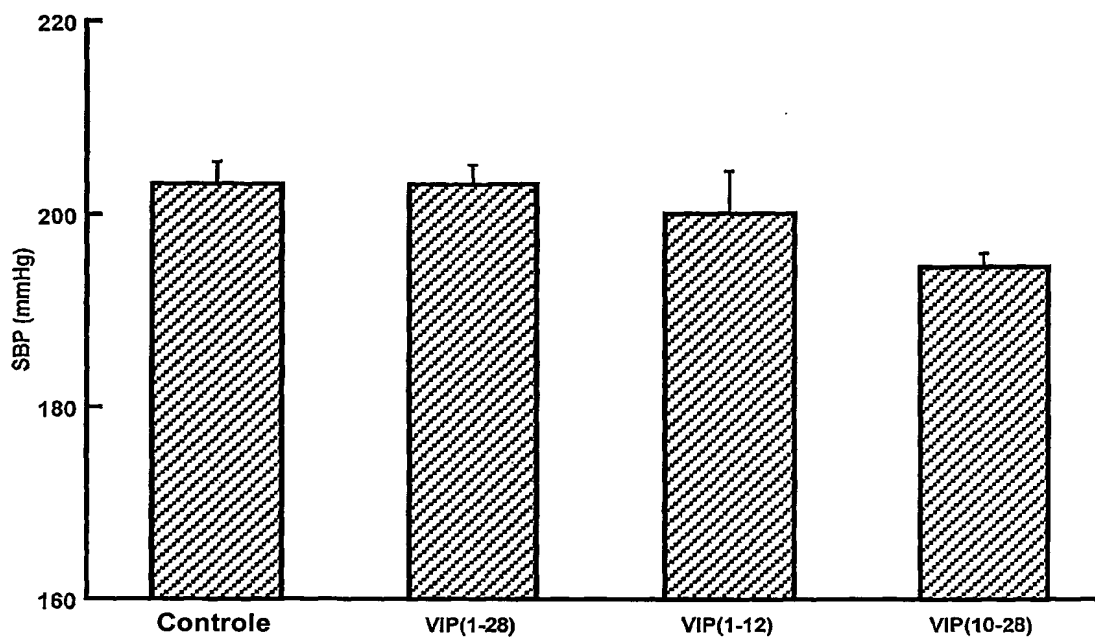
Pressão sanguínea sistólica (PSS) em SHR em dieta com 2,2% de sal após 4 semanas de tratamento. Os peptídeos foram infundidos a 5 pmol/kg/min. * $p < 0,01$, ** $p < 0,005$

FIG.7



Pressão sanguínea sistólica (PSS) em SHR em dieta com 2,2% de sal após 4 semanas de tratamento. Os peptídeos foram infundidos a 5 pmol/kg/min.

FIG.8



Pressão sanguínea sistólica (PSS) em SHR em dieta com 2,2% de sal após 4 semanas de tratamento. Os peptídeos foram infundidos a 5 pmol/kg/min.

FIG.9

RESUMO

5 "COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO PARA O TRATAMENTO PROFILÁTICO OU TERAPÊUTICO DE FIBROSE MIOCARDIAL OU UMA CONDIÇÃO ASSOCIADA, COMPOSIÇÃO PARA O TRATAMENTO PROFILÁTICO OU TERAPÊUTICO DE HIPERTENSÃO, USO DE UMA COMPOSIÇÃO, USO DE VIP OU DE UM FRAGMENTO DO MESMO E USO DE UM VIP".

10 A invenção relaciona-se com composições compreendendo uma quantidade farmacologicamente efetiva de um ou mais fragmentos funcionais de peptídeo intestinal vasoativo (VIP), e o uso daquelas composições no tratamento de fibrose, hipertensão e outros distúrbios.