

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 509**

51 Int. Cl.:

C07K 14/575 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 38/22 (2006.01)

A61K 47/54 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2012 PCT/EP2012/060899**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012 WO12168431**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2012 E 12729417 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2718315**

54 Título: **Derivados de pramlintida**

30 Prioridad:

10.06.2011 EP 11169405

13.06.2011 US 201161496113 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.04.2018

73 Titular/es:

NOVO NORDISK A/S (100.0%)

Novo Allé

2880 Bagsværd, DK

72 Inventor/es:

SCHÄFFER, LAUGE;

KRUSE, THOMAS y

THØGERSEN, HENNING

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 664 509 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

Derivados de pramlintida

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2 (pramlintida), composiciones farmacéuticas que comprenden estos polipéptidos, y estos polipéptidos para uso como medicamentos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Un número grande y creciente de personas padecen diabetes mellitus y obesidad. La diabetes mellitus es un trastorno metabólico en el cual está parcial o totalmente perdida la capacidad de utilizar glucosa.

15

Cierto número de regímenes de tratamiento están orientados al exceso de glucosa en sangre, mientras que otros están enfocados fundamentalmente a la disminución de peso. El agente anti-diabético más eficiente utilizado para disminuir la glucosa en sangre es la insulina y sus análogos. Se sabe desde hace mucho tiempo que cuando se utiliza la insulina tradicional para tratar la diabetes, ello está asociado con un aumento en el peso corporal. La insulina tiene que inyectarse subcutáneamente hasta varias veces al día.

20

La diabetes tipo 2 se trata generalmente en las fases iniciales con dieta y ejercicio. A medida que progresa la afección, se añaden diversos agentes antidiabéticos orales. En esta etapa pueden utilizarse también agentes inyectables tales como análogos de GLP-1. En general, estos agentes son muy eficientes en pacientes con células β funcionales capaces de liberar insulina y amilina.

25

La amilina humana (SEQ ID No: 1) es un polipéptido de 37 aminoácidos de longitud que tiene propiedades fisicoquímicas que hacen engorroso su uso como fármaco. En particular, la misma presenta tendencia a fibrilogenénesis, es decir a la formación de fibrillas, *in vitro* y/o *ex vivo* y llega a hacerse ineficaz debido a precipitación. Adicionalmente, la amilina es difícil de formular dado que es químicamente inestable y precipita al pH fisiológico. Por esta razón, la misma se formula en solución ácida.

30

La amilina humana se fija a dos complejos receptores distintos. Estos dos complejos contienen el receptor de calcitonina más una proteína modificadora de la actividad del receptor, RAMP1 o RAMP3. Debido a la estrecha relación entre el receptor de calcitonina y el receptor de amilina, puede esperarse cierta reactividad cruzada para el receptor de calcitonina del agonista receptor de amilina. Como ejemplo, la pramlintida tiene cierta afinidad para el receptor de calcitonina, pero es 14 veces más potente sobre el receptor de amilina.

35

El receptor de calcitonina se encuentra en muchos tejidos de todo el cuerpo y se cree que está implicado en la regulación del metabolismo óseo. La calcitonina de salmón se vende actualmente bajo el nombre comercial Miacalcic®. El producto se utiliza contra hipercalcemia, osteoporosis (con inclusión de la osteoporosis post-menopáusica y la osteoporosis relacionada con glucocorticoides), osteítis deformans (enfermedad de Paget) y se administra una vez al día por inyección o por vía nasal. La calcitonina se fija a receptores específicos en la membrana del esqueleto, los riñones y el sistema nervioso central (CNS). La semivida en plasma para la calcitonina de salmón es aproximadamente 45 minutos.

40

45

Los polipéptidos con actividad en el receptor de calcitonina podrían ser útiles en el tratamiento de hipercalcemia, osteoporosis, enfermedad de Paget, obesidad o enfermedades relacionadas con la obesidad, así como en la prevención de trastornos relacionados con la obesidad. Un inconveniente del tratamiento con las preparaciones de calcitonina utilizadas actualmente es que, debido a la corta semivida en plasma para la calcitonina de salmón, el fármaco tiene que administrarse varias veces al día y debe ser administrado inmediatamente antes de una comida.

50

Los polipéptidos con actividad dual tanto en el receptor de calcitonina como en el receptor de amilina pueden ser ventajosos.

55

La pramlintida (SEQ ID No: 2) es un fármaco comercializado por Amilin Pharmaceuticals como Symlin® para tratamiento de la diabetes como adición a la insulina. La pramlintida es un agonista del receptor de amilina. La misma es aproximadamente 14 veces menos activa sobre el receptor de calcitonina.

60

La estructura química de la pramlintida se presenta a continuación, y también en la Figura 1.



La pramlintida es químicamente inestable a pH neutro y se proporciona por ello en solución ácida. Comparados con la amilina humana, los aminoácidos en posición 25, 28 y 29 de la pramlintida están sustituidos con prolina. Esta modificación reduce la tendencia de la proteína a la fibrillogénesis. La pramlintida tiene una semivida en plasma muy corta y por tanto tiene que inyectarse 2 a 3 veces al día.

WO2010046357 y WO2009034119 describen polipéptidos que comprenden análogos de amilina que tienen un residuo fijador de albúmina (denominados derivados de amilina en dichos documentos). Aun cuando estos polipéptidos con restos fijadores de albúmina presentan propiedades farmacocinéticas (PK) o farmacodinámicas (PD) mejoradas comparados con la pramlintida, los mismos pueden presentar todavía estabilidad física deficiente en ciertas condiciones.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2 y en el cual dicho análogo se selecciona del grupo constituido por [Glu14,His17,Pro37]-pramlintida, [Glu14,His17,His35]-pramlintida, Glu-[Glu14,His17,His35]-pramlintida y [Glu14,Arg17,His35]-pramlintida; en los cuales la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo corresponde a la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID No: 2 y en los cuales dicho polipéptido comprende un sustituyente N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecaniloamino) butirilo].

Al menos en algunas realizaciones, los polipéptidos de la presente invención tienen solubilidad aumentada.

Al menos en algunas realizaciones, los polipéptidos de la presente invención tienen estabilidad física incrementada.

Al menos en algunas realizaciones, los polipéptidos de la presente invención tienen solubilidad y estabilidad física incrementadas.

Al menos algunas realizaciones, los polipéptidos de la presente invención exhiben un perfil farmacocinético ventajoso y/o perfil farmacológico ventajoso. Un ejemplo de un perfil farmacocinético ventajoso es un perfil de acción prolongada.

Opcionalmente, el polipéptido tiene un valor CE_{50} en un ensayo de potencia del receptor de calcitonina humana, tal como se describe en esta memoria, de aproximadamente 1800 pM o menor.

Opcionalmente, el polipéptido tiene una solubilidad a pH 4 de aproximadamente 100 μ M o mayor en un ensayo de solubilidad, tal como el descrito en esta memoria.

Opcionalmente, el polipéptido tiene una solubilidad a pH 7 de aproximadamente 100 μ M o mayor en un ensayo de solubilidad, tal como el descrito en esta memoria.

Opcionalmente, el polipéptido tiene una estabilidad física de aproximadamente 25 horas o mayor en un ensayo de fibrillogénesis (denominado también ensayo de fibrilación), tal como el descrito en esta memoria.

Opcionalmente, el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido al menos a uno de sus residuos de aminoácido. Dicho grupo sustituyente puede seleccionarse del grupo constituido por C20diácido, C20diácido- γ Glu, C20diácido- γ Glu- γ Glu, C20diácido- γ Glu- γ Glu- γ Glu, C20diácido-OEG, C20diácido- γ Glu-OEG, C20diácido- γ Glu-OEG-OEG, C18diácido- γ Glu, C16diácido- γ Glu y C14diácido- γ Glu. Dicho grupo sustituyente opcional puede estar unido al grupo α -amino del residuo de aminoácido N-terminal o a un residuo Lys.

La presente invención se refiere también a formulaciones farmacéuticas que comprenden el mismo. La presente invención se refiere también a usos farmacéuticos del mismo. La presente invención se refiere también al suministro (tal como administración) del mismo a pacientes que precisan tratamiento con el mismo.

En otro aspecto, la invención comprende adicionalmente una composición farmacéutica que comprende el polipéptido indicado anteriormente.

En otro aspecto, la invención comprende además un proceso para preparación de una composición farmacéutica que comprende el polipéptido indicado anteriormente.

En otro aspecto, la invención comprende además el polipéptido indicado anteriormente para uso como medicamento.

Los polipéptidos de la presente invención son ventajosos debido a que poseen solubilidad y/o estabilidad física mejoradas.

Ensayos adecuados utilizados para determinar la potencia en los receptores de amilina y calcitonina, así como para determinar la solubilidad y estabilidad física de los polipéptidos, se describen en esta memoria. Por ejemplo, véanse los Ensayos (II), (IV) y (III) respectivamente.

5 La Figura 1 presenta una estructura.

La Figura 2 presenta una estructura.

La Figura 3 presenta una estructura.

10

La Figura 4 presenta una estructura.

DEFINICIONES

15 El término “**amilina humana**” como se utiliza en esta memoria se refiere al polipéptido de amilina humana que tiene la secuencia representada en SEQ ID No: 1. El término incluye, pero sin carácter limitante, una hormona polipeptídica humana de 37 aminoácidos conocida como amilina, que en la naturaleza es secretada junto con la insulina por las células β del páncreas. La amilina humana tiene la secuencia primaria de aminoácidos siguiente:

Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser-Asn-

Asn-Phe-Gly-Ala-Ile-Leu-Ser-Ser-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyr (**SEQ ID NO: 1**)

20

La amilina humana tiene un puente disulfuro entre los dos residuos Cys y un grupo amida C-terminal. Esta estructura se muestra a continuación, así como en la Figura 4.



25

En esta memoria, SEQ ID No: 1 y amilina humana pueden utilizarse intercambiamente.

30 El término “**pramlintida**”, como se utiliza en esta memoria, se refiere al polipéptido sintético que tiene la secuencia que se representa en SEQ ID No: 2. La pramlintida tiene la secuencia primaria de aminoácidos siguiente:

Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser-Asn-

Asn-Phe-Gly-Pro-Ile-Leu-Pro-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyr (**SEQ ID NO: 2**)

35

La pramlintida tiene un puente disulfuro entre los dos residuos Cys y un grupo amida C-terminal. Esta estructura se muestra a continuación, así como en la Figura 1.



40

En esta memoria, SEQ ID No: 2 y pramlintida pueden utilizarse intercambiamente.

40

El término “**calcitonina**” significa calcitonina de salmón o calcitonina humana.

45 El término “**calcitonina de salmón**” o “**sCT**” significa la secuencia proteínica nativa de calcitonina de salmón como se describe en Niall et al (1969), Biochemistry vol. 64, Figura 2. La calcitonina de salmón es un polipéptido constituido por 32 aminoácidos. La misma tiene un puente disulfuro entre los aminoácidos primero y séptimo en el extremo amino-terminal de la cadena polipeptídica, siendo esencial el puente disulfuro para su actividad biológica, y un grupo prolinamida en el aminoácido del terminal carboxilo.

50 El término “**calcitonina humana**” significa la secuencia proteínica nativa de calcitonina humana como se describe en Niall et al (1969), Biochemistry vol. 64, Figura 2. La calcitonina humana es un polipéptido que está constituido por 32 aminoácidos. La misma tiene un puente disulfuro entre los aminoácidos primero y séptimo en el extremo amino-terminal de la cadena polipeptídica, siendo esencial el puente disulfuro para su actividad biológica, y un grupo prolinamida en el aminoácido del terminal carboxilo.

El término “**análogo de amilina**” o “**amilin-análogo**” como se utiliza en esta memoria, se refiere a una variante de SEQ ID No: 1.

El término “**análogo de pramlintida**” o “**pramlintida-análogo**” como se utiliza en esta memoria, se refiere a una variante de SEQ ID No: 2.

Por ejemplo, dichas variantes incluyen, pero sin carácter limitante, una o más sustituciones y/o una o más deleciones y/o una o más adiciones de uno cualquiera de los residuos de aminoácido para cualquier aminoácido natural o no natural, aminoácidos sintéticos o peptidomiméticos y/o la fijación de un sustituyente a uno cualquiera de los aminoácidos naturales o no naturales, aminoácidos sintéticos o peptidomiméticos en cualquier posición disponible.

La variante puede tener el mismo número de residuos de aminoácido que la pramlintida (es decir 37). Alternativamente, la variante puede comprender menos residuos de aminoácido que la pramlintida. Alternativamente, la variante puede comprender más residuos de aminoácido que la pramlintida. En algunas realizaciones, la variante tiene el mismo número de residuos de aminoácido que la pramlintida (es decir 37). En algunas realizaciones, la variante incluye sustituciones de uno cualquiera de los residuos de aminoácido para cualquier aminoácido natural o no natural, aminoácidos sintéticos o peptidomiméticos y/o la fijación de un sustituyente a uno cualquiera de los aminoácidos naturales o no naturales, aminoácidos sintéticos o peptidomiméticos posición disponible.

El polipéptido puede comprender una o más sustituciones aminoácido. En este caso, para algunas realizaciones, el número de sustituciones de aminoácidos en el análogo de amilina puede ser al menos uno. Preferiblemente, el número de sustituciones de aminoácidos está comprendido entre 1 y 15, más preferiblemente entre 1 y 12, más preferiblemente entre 1 y 10, más preferiblemente entre 1 y 5, más preferiblemente entre 1 y 3.

El número de inserciones, adiciones, deleciones, o sustituciones de aminoácidos puede ser al menos 1, pero pueden estar presentes hasta 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 inserciones, adiciones, deleciones, o sustituciones de aminoácidos. La sustitución o adición puede ser con cualquier aminoácido natural o no natural, aminoácidos sintéticos, peptidomiméticos, u otros compuestos químicos. La adición o delección de residuos de aminoácido puede tener lugar en el terminal N del péptido y/o en el terminal C del péptido.

Cuando se utiliza en esta memoria el término “**aminoácido natural**” es un aminoácido (con los códigos usuales de 3 letras & códigos de una letra entre paréntesis) seleccionado del grupo constituido por: Glicina (Gly & G), prolina (Pro & P), alanina (Ala & A), valina (Val & V), leucina (Leu & L), isoleucina (Ile & I), metionina (Met & M), cisteína (Cys & C), fenilalanina (Phe & F), tirosina (Tyr & Y), triptófano (Trp & W), histidina (His & H), lisina (Lys & K), arginina (Arg & R), glutamina (Gln & Q), asparagina (Asn & N), ácido glutámico (Glu & E), ácido aspártico (Asp & D), serina (Ser & S) y treonina (Thr & T). Si, debido a errores mecanográficos, existen desviaciones de los códigos utilizados comúnmente, se aplican los códigos utilizados comúnmente. Los aminoácidos presentes en los polipéptidos de esta invención son, preferiblemente, aminoácidos que pueden ser codificados por un ácido nucleico.

Si el análogo contiene más de 37 residuos de aminoácido o menos de 37 residuos de aminoácido, entonces la persona experta puede todavía alinear dicha secuencia con la secuencia de pramlintida (SEQ ID No: 2) para determinar el número de localización del residuo de aminoácido respectivo correspondiente. Un programa de alineación adecuado es “needle”, que es una alineación de Needleman-Wunsch. El algoritmo para este programa de alineación se describe en Needleman, S.B. y Wunsch, C.D., (1970), Journal of Molecular Biology, 48: 443-453.

En la secuencia de numeración de SEQ ID No: 2, y de acuerdo con la práctica establecida en la técnica, se asigna al residuo de aminoácido en el terminal N (Lys) el número 1 y los residuos de aminoácido subsiguientes se numeran consecutivamente, finalizando en el terminal C con la tirosina a la que se asigna el número 37. Por tanto, generalmente, cualquier referencia en esta memoria al número de posición de un residuo de aminoácido proporciona su localización en una secuencia de 37 aminoácidos; siendo dicha secuencia de 37 aminoácidos un análogo de pramlintida. Por ejemplo, una referencia a un análogo modificado en la posición 14 puede referirse a un análogo en el cual se ha modificado el residuo decimocuarto de los 37 aminoácidos en el análogo.

Dicho de otro modo, la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo proporciona la posición de cada análogo con respecto a una secuencia de 37 aminoácidos, en la cual la numeración es consecutiva y ascendente en la dirección que va desde el terminal N al terminal C.

Los análogos pueden describirse por referencia al número del residuo de aminoácido en la pramlintida o amilina humana que está modificado, es decir por su posición, y la naturaleza de la modificación. Los siguientes son Ejemplos no limitantes de nomenclatura de análogos apropiada.

Por ejemplo:

[Pro37]-pramlintida designa un análogo de SEQ ID No:2 (pramlintida) en el cual el cambio con respecto a la pramlintida es la sustitución de Tyr en la posición 37 con Pro.

[Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida designa un análogo de SEQ ID No: 2 (pramlintida), en el cual la Asn en la posición 14 ha sido sustituida con Glu, la Val en la posición 17 ha sido sustituida con Arg, y la Tyr en la posición 37 ha sido sustituida con Pro.

Como otro ejemplo adicional, des¹ (o Des¹) en relación con un análogo de pramlintida se refiere a un análogo en el cual el aminoácido N-terminal, Lisina, se ha delecionado. Un análogo de pramlintida, en el cual el aminoácido N-terminal se ha delecionado puede designarse también des-1-pramlintida.

[Pro25, Pro28, Pro29]-amilina humana designa un análogo de SEQ ID No: 1 (amilina humana) en el cual las modificaciones respecto a la amilina humana son que la Ala en la posición 25 y la Cys en las posiciones 28 y 29 han sido todas ellas sustituidas con Pro. Este polipéptido es la pramlintida. De acuerdo con ello, se entenderá que la pramlintida es un análogo de la amilina humana. Así pues, 'análogos de pramlintida' y 'análogos de amilina' pueden utilizarse intercambiamente.

Como es evidente por los Ejemplos anteriores, los residuos de aminoácido pueden identificarse por su nombre completo, su código de una sola letra, y/o su código de 3 letras. Estas 3 vías son totalmente equivalentes.

Las expresiones "está de acuerdo con", "corresponde a", "una posición equivalente a" o "posición correspondiente" como se utilizan en esta memoria, pueden utilizarse para caracterizar el sitio de modificación en un análogo de pramlintida por referencia a SEQ ID No: 2. Las posiciones equivalentes o correspondientes se deducen fácilmente, verbigracia por escritura manual y observación simples; y/o puede utilizarse un programa estándar de alineación de proteínas o polipéptidos, tal como "needle" que es una alineación Needleman-Wunsch. El algoritmo se describe en Needleman, S.B. y Wunsch, C.D., (1970), Journal of Molecular Biology, 48: 443-453, y el programa de alineación por Myers y W. Miller en "Optimal Alignments in Linear Space" CABIOS (aplicaciones de ordenador en las ciencias biológicas) (1988) 4:11-17. Para la alineación, pueden utilizarse la matriz de registro por defecto BLOSUM62 y la matriz de identidad por defecto, y la penalidad para el primer residuo en una laguna puede ajustarse a -10 y las penalidades para residuos adicionales en una laguna a -0,5.

El polipéptido puede comprender uno o más sustituyentes en uno o más de los residuos de aminoácido. Tales polipéptidos pueden denominarse también derivados de pramlintida o derivados de amilina.

El término "**sustituyente**", como se utiliza en esta memoria significa cualquier resto adecuado unido, en particular unido covalentemente, a un residuo de aminoácido, en particular a cualquier posición disponible en un residuo de aminoácido. Típicamente, el resto adecuado es un resto químico.

Para algunas realizaciones, el sustituyente comprende un enlazador.

Para algunas realizaciones, el polipéptido tiene un sustituyente en un residuo de aminoácido, residuo de aminoácido que es el residuo de aminoácido situado en el terminal N, o el residuo de aminoácido es una Lisina.

Para algunas realizaciones, el polipéptido tiene un sustituyente en el residuo de aminoácido N-terminal unido por el grupo α (alfa)-amino del residuo de aminoácido N-terminal.

Para algunas realizaciones, el residuo de aminoácido N-terminal es Lisina y el polipéptido tiene un sustituyente en el residuo de aminoácido N-terminal unido por el grupo ϵ (épsilon)-amino del residuo aminolisina.

Para algunas realizaciones, el polipéptido se extiende por adición de un residuo lisina en el terminal N y el polipéptido tiene un sustituyente en el residuo de aminoácido N-terminal unido por el grupo ϵ -amino del residuo amino lisina.

Para algunas realizaciones, el polipéptido se extiende por adición de un residuo de aminoácido en el terminal N y el polipéptido tiene un sustituyente en el residuo de aminoácido N-terminal unido por un grupo alfa-amino del residuo de aminoácido N-terminal.

Como se utiliza en esta memoria, el término "**hidrocarbilo**" se refiere a un grupo que comprende al menos carbono e hidrógeno que puede comprender opcionalmente uno o más sustituyentes adecuados diferentes. Ejemplos de tales sustituyentes pueden incluir hidroxilo, alquilo, halo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, amino, aminoalquilo o un grupo cíclico. Además de la posibilidad de que los sustituyentes sean un grupo cíclico, una combinación de sustituyentes puede formar un grupo cíclico. Si el grupo hidrocarbilo comprende más de un átomo de carbono, entonces tales átomos de carbono no precisan estar unidos necesariamente unos a otros. Por ejemplo, al menos dos de los átomos de carbono pueden estar unidos por un átomo o un grupo adecuado. Así, el grupo hidrocarbilo puede contener heteroátomos. Heteroátomos adecuados serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, azufre, nitrógeno, oxígeno, fósforo y silicio. En una realización, el grupo hidrocarbilo se selecciona del grupo

constituido por un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo cicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente. Ejemplos de tales sustituyentes pueden incluir hidroxilo, alquilo, halo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, o un grupo cicloalquilo.

Como se utiliza en esta memoria, el término **“alquilo”** incluye tanto grupos alquilo saturados de cadena lineal como de cadena ramificada, que pueden estar (mono- o poli-) sustituidos. Preferiblemente, el grupo alquilo es un grupo alquilo C₁₋₂₀, más preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₁₅, más preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₁₀, más preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₈, más preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆. Grupos alquilo particularmente preferidos incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo y *n*-octilo. Sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxilo, alquilo, halo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, o un grupo cicloalquilo.

Como se utiliza en esta memoria, el término **“cicloalquilo”** se refiere a un grupo alquilo cíclico que puede ser sustituido (mono- o poli-) sustituido o insustituido. Sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxilo, alquilo, halo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, o un grupo cicloalquilo.

Como se utiliza en esta memoria, el término **“alqueno”** se refiere a una cadena de carbonos que contiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono, que puede ser ramificada o no ramificada, y sustituida (mono- o poli-) o insustituida. Preferiblemente, el grupo alqueno es un grupo alqueno C₂₋₂₀, más preferiblemente un grupo alqueno C₂₋₁₅, más preferiblemente un grupo alqueno C₂₋₁₀, más preferiblemente un grupo alqueno C₂₋₈, o más preferiblemente un grupo alqueno C₂₋₆. Sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxilo, alquilo, halo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, o un grupo cicloalquilo.

Como se utiliza en esta memoria, el término **“alquino”** se refiere a una cadena de carbonos que contiene uno o más enlaces triples carbono-carbono, que puede ser ramificada o no ramificada, y sustituida (mono- o poli-) o insustituida. Preferiblemente, el grupo alquino es un grupo alquino C₂₋₂₀, más preferiblemente un grupo alquino C₂₋₁₅, más preferiblemente un grupo alquino C₂₋₁₀, más preferiblemente un grupo alquino C₂₋₈, o más preferiblemente un grupo alquino C₂₋₆. Sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxilo, alquilo, halo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, o un grupo cicloalquilo.

Como se utiliza en esta memoria, el término **“arilo”** se refiere a un grupo aromático C₆₋₁₀ que puede ser sustituido (mono- o poli-) o insustituido. Ejemplos típicos incluyen fenilo y naftilo, etc. Sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxilo, alquilo, halo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, o un grupo cicloalquilo.

Como se utiliza en esta memoria, el término **“heteroarilo”** se refiere a un grupo arilo como se define anteriormente que contiene uno o más heteroátomos. Heteroátomos adecuados serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, azufre, nitrógeno, oxígeno, fósforo y silicio. Sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxilo, alquilo, halo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, o un grupo cicloalquilo.

El término **“enlazador”** como se utiliza en esta memoria incluye sustituyentes adecuados que pueden unir un resto, tal como un resto químico, al polipéptido, tal como el polipéptido que constituye la cadena principal. Así, el enlazador y el resto químico se convierten juntos en un sustituyente. El resto unido al enlazador puede ser cualquier resto adecuado. Ejemplos incluyen un resto de fijación de albúmina.

En una realización, el resto de fijación de albúmina tiene de 6 a 40 átomos de carbono, de 8 a 26 átomos de carbono, o de 14 a 22 átomos de carbono, por ejemplo 16, 17, 18, 19, o 20 átomos de carbono.

En otra realización, el resto de fijación de albúmina es un grupo acilo seleccionado del grupo que comprende CH₃(CH₂)_rCO-, en donde r es un número entero de 4 a 38, preferiblemente un número entero de 4 a 24, más preferiblemente seleccionado del grupo que comprende CH₃(CH₂)₆CO-, CH₃(CH₂)₈CO-, CH₃(CH₂)₁₀CO-, CH₃(CH₂)₁₂CO-, CH₃(CH₂)₁₄CO-, CH₃(CH₂)₁₆CO-, CH₃(CH₂)₁₈CO-, CH₃(CH₂)₂₀CO- y CH₃(CH₂)₂₂CO-.

En una realización, el resto de fijación de albúmina comprende un grupo que puede estar cargado negativamente a pH 7,4.

En una realización, el resto de fijación de albúmina comprende un grupo ácido carboxílico, tal como HOOC(CH₂)_sCO-, en donde s es un número entero de 12 a 22. Preferiblemente s es 16 ó 18.

En una realización, el resto unido al enlazador es un resto de fijación de albúmina.

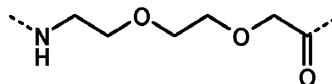
Por ejemplo, el enlazador puede comprender uno o dos aminoácidos que por un extremo están unidos al resto - tal como un resto de fijación de albúmina - y por el otro extremo están unidos a cualquier posición disponible en la cadena principal del polipéptido.

En algunas realizaciones, el enlazador proporciona un puente o enlace entre un grupo amino en la cadena principal del polipéptido y un grupo acilo en el resto - tal como un resto de fijación de albúmina. El enlazador puede estar

unido al, o próximo al, residuo del aminoácido N-terminal. Preferiblemente, el enlazador está unido al aminoácido en la posición 1 del análogo de pramlintida.

Otro ejemplo de un enlazador es una combinación de al menos un aminoácido y una amina.

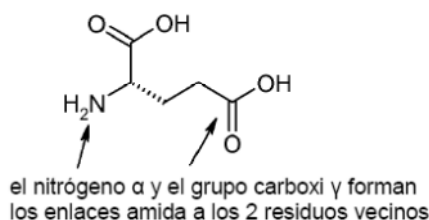
En una realización, la amina es preferiblemente el grupo OEG, en donde la fórmula de OEG se muestra a continuación:



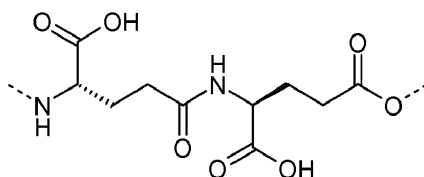
Para algunas realizaciones, el enlazador se selecciona preferiblemente del grupo constituido por γ Glu, γ Glu- γ Glu, γ Glu- γ Glu- γ Glu, γ Glu- γ Glu- γ Glu- γ Glu, Glu, Glu-Glu, Glu- γ Glu, Glu-Arg, Glu-Glu-Arg, His, His-His, His- γ Glu, His-His- γ Glu, Gly, Gly- γ Glu, Ser, Ser- γ Glu, D-Arg-D-Arg, Arg, Arg-Arg, Arg-Arg- γ Glu, Ser-Ser-, Gly-Ser-Ser, Ser-Ser-, Gly-Ser-Ser- γ Glu, Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly y Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly- γ Glu, γ Glu-OEG, γ Glu-2xOEG y OEG, seleccionándose preferiblemente el enlazador de γ Glu, γ Glu- γ Glu, γ Glu-OEG, γ Glu-2xOEG y OEG, y siendo el enlazador más preferiblemente γ Glu- γ Glu.

El enlazador puede contribuir a y/o mejorar el efecto de unión del resto (por ejemplo, el resto de fijación de albúmina), verbigracia un enlazador que comprende γ Glu puede mejorar el efecto de fijación de albúmina del polipéptido.

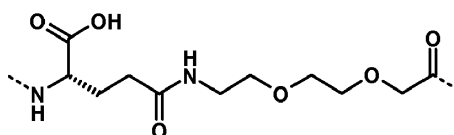
Por la utilización del término “ γ Glu” o “gGlu” o **gammaGlu** o **gamma-L-Glu** se entiende un aminoácido con la estructura siguiente (representada también en la Figura 2):



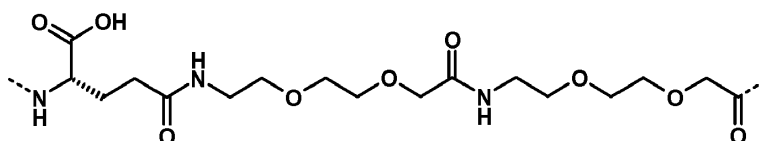
Por la utilización del término “ γ Glu- γ Glu” se entiende un resto con la estructura siguiente:



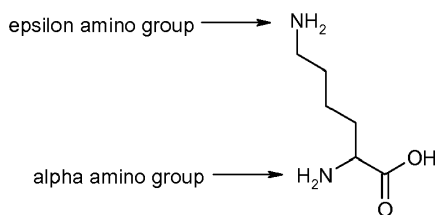
Por la utilización del término “ γ Glu-OEG” se entiende un resto con la estructura siguiente:



Por la utilización del término “ γ Glu-OEG-OEG” se entiende un resto con la estructura siguiente:



El término “**grupo amino épsilon**” o “**grupo amino ϵ** ”, utilizado en esta memoria en relación con la lisina, se refiere al grupo amino en la posición 6, utilizando las convenciones de numeración estándar IUPAC. El término “**grupo amino alfa**” o “**grupo amino α** ” se refiere al grupo amino en la posición 2, utilizando las convenciones de numeración estándar IUPAC. Se hace referencia a la estructura siguiente (representada también en la Figura 3).



El término **“resto de fijación de albúmina”**, como se utiliza en esta memoria, se refiere a cualquier grupo químico susceptible de fijarse a albúmina, es decir que tiene afinidad de fijación de albúmina. En una realización, el resto de fijación de albúmina es un grupo acilo.

En algunas realizaciones, el resto de fijación de albúmina es preferiblemente un grupo acilo seleccionado de:

- (a) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_r\text{CO}-$, en donde r es un número entero de 4 a 24;
- (b) $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_s\text{CO}-$, en donde s es un número entero de 14 a 20, por ejemplo 16 ó 18.

La **“afinidad de fijación de albúmina”** puede determinarse por varios métodos conocidos en la técnica. En un método, el compuesto a medir se somete a radiomarcación con v.g. ^{125}I o ^3H y se incuba con albúmina inmovilizada (Kurtzhals et al., Biochem.J., 312, 725-731 (1995)). Se calcula la fijación del compuesto con relación a un estándar. En otro método, se somete a radiomarcación un compuesto afín, y su fijación a albúmina inmovilizada sobre v.g. cuentas de SPA se somete a competición por una serie de diluciones del compuesto a medir. El valor CE_{50} para la competición es una medida de la afinidad del compuesto. En un tercer método, la afinidad o potencia de receptor de un compuesto se mide a concentraciones de albúmina diferentes, y el cambio en afinidad o potencia relativa del compuesto en función de la concentración de albúmina refleja su afinidad para la albúmina.

Los polipéptidos de la presente invención exhiben potencia satisfactoria. El término **“potencia”** se utiliza para describir el efecto de un compuesto dado en ensayos en los que se ha establecido una relación sigmoidea entre el logaritmo de la concentración y el efecto de un compuesto. Adicionalmente, la respuesta debería ser variable desde 0 a 100%. El valor CE (concentración efectiva)₅₀ puede utilizarse para describir la concentración de un compuesto dado que proporciona una respuesta de 50% en el ensayo, tal como en el ensayo funcional.

Los polipéptidos de la presente invención exhiben actividad satisfactoria. El término **“actividad”** se refiere a la aptitud para reducir el apetito y/o aumentar la saciedad. La actividad puede medirse por la aptitud para reducir el apetito como se describe v.g. en el Ensayo (I) en esta memoria.

Los polipéptidos de la presente invención exhiben estabilidad física satisfactoria. El término **“estabilidad física”** de un polipéptido conforme a la invención, o una formulación del mismo se refiere a la tendencia del polipéptido a no formar agregados biológicamente inactivos y/o insolubles como resultado de la exposición a esfuerzos termomecánicos y/o integración con interfaces y superficies que son desestabilizadoras, tales como superficies e interfaces hidrófobas. La estabilidad física de las formulaciones acuosas del polipéptido puede evaluarse por medio de inspección visual, ensayo de fibrilación de ThT (al que se hace referencia a veces como ensayo de fibrillogénesis de ThT) y/o medidas de turbidez como se describen en otro lugar de esta memoria. La inspección visual de las formulaciones se realiza en una luz aguda enfocada con un fondo oscuro. La turbidez de la formulación se caracteriza por un registro visual que clasifica el grado de turbidez por ejemplo en una escala de 0 a 3 (una formulación que no muestra turbidez alguna corresponde a un registro visual 0, y una formulación que muestra turbidez visual en luz diurna corresponde a un registro visual 3). Una formulación se clasifica como inestable físicamente con respecto a la agregación de proteínas, cuando la misma presenta turbidez visual en luz diurna. Alternativamente, la turbidez de la formulación puede evaluarse por medidas de turbidez simples bien conocidas por las personas expertas.

Los polipéptidos de la presente invención exhiben estabilidad química satisfactoria. El término **“estabilidad química”** de un polipéptido conforme a la invención o de una formulación del mismo se refiere a la ausencia de cambios de covalencia química en la estructura del polipéptido, evitándose con ello la formación de productos de degradación química con posiblemente menor potencia y/o propiedades inmunógenas posiblemente incrementadas comparado con la estructura del polipéptido original (nativo). Pueden formarse diversos productos de degradación química dependiendo del tipo y la naturaleza del polipéptido original y del ambiente al cual se expone el polipéptido. Muy probablemente, la eliminación de la degradación química no puede evitarse por completo, apreciándose a menudo cantidades crecientes de productos de degradación química durante el almacenamiento y uso de las formulaciones de polipéptidos, como es bien conocido por las personas expertas en la técnica. La mayoría de los polipéptidos son propensos a desamidación, proceso en el cual el grupo amida de la cadena lateral en los residuos glutaminilo o asparaginilo se hidroliza para formar un ácido carboxílico libre. Otros caminos de degradación implican la formación de productos de transformación de alto peso molecular en los cuales dos o más moléculas de polipéptido se unen covalentemente una a otra por transamidación y/o interacciones de disulfuros que conducen a la formación de productos de degradación dímeros, oligómeros y polímeros unidos covalentemente (Stability of Protein

Pharmaceuticals, Ahern. T.J. & Manning M.C., Plenum Press, Nueva York 1992). La oxidación (por ejemplo, de residuos metionina) puede mencionarse como otra variante de degradación química. La estabilidad química de la formulación polipeptídica puede evaluarse por medida de la cantidad de los productos de degradación química en diversos momentos después de exposición a diferentes condiciones ambientales (la formación de productos de degradación puede acelerarse a menudo, por ejemplo, por aumento de temperatura). La cantidad de cada producto de degradación individual se determina en muchos casos por separación de los productos de degradación que dependen del tamaño molecular y/o la carga de la molécula utilizando diversas técnicas de cromatografía (v.g. SCE-HPLC y/o RP-HPLC).

El término “**formulación estabilizada**” se refiere a una formulación con estabilidad física incrementada, estabilidad química incrementada o estabilidad física y química incrementada comparada con una solución acuosa del polipéptido.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Aspectos Generales

En un aspecto, la presente invención se refiere a polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2 en donde:

dicho análogo comprende un residuo de aminoácido en posición 17 que es His o Arg y/o un residuo de aminoácido en posición 35 que es His o Arg o Lys o Asp o Glu; y opcionalmente un residuo prolina en posición 37 y/o un residuo ácido glutámico en posición 14; en donde la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo corresponde a la secuencia de numeración de los aminoácidos de SEQ ID No: 2; y el polipéptido tiene opcionalmente al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus residuos de aminoácido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2, en donde:

(a) dicho análogo comprende un residuo de aminoácido en posición 17 que es His o Arg y/o un residuo de aminoácido en posición 35 que es His o Arg o Lys o Asp o Glu; y opcionalmente un residuo prolina en posición 37 y/o un residuo ácido glutámico en posición 14; en donde la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo corresponde a la secuencia de numeración de los aminoácidos de SEQ ID No: 2; y (b) dicho análogo tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH 4 el polipéptido tiene opcionalmente al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus residuos de aminoácido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2, en donde:

(a) dicho análogo comprende un residuo de aminoácido en posición 17 que es His o Arg y/o un residuo de aminoácido en posición 35 que es His o Arg o Lys o Asp o Glu; y opcionalmente un residuo prolina en posición 37 y/o un residuo ácido glutámico en posición 14; en donde la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo corresponde a la secuencia de numeración de los aminoácidos de SEQ ID No: 2; y (b) dicho análogo tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH 7

el polipéptido tiene opcionalmente al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus residuos de aminoácido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2, en donde:

(a) dicho análogo comprende un residuo de aminoácido en posición 17 que es His o Arg y/o un residuo de aminoácido en posición 35 que es His o Arg o Lys o Asp o Glu; y opcionalmente un residuo prolina en posición 37 y/o un residuo ácido glutámico en posición 14; en donde la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo corresponde a la secuencia de numeración de los aminoácidos de SEQ ID No: 2; y (b) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH4; y (c) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH7

opcionalmente, el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus residuos de aminoácido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2, en donde:

(a) dicho análogo comprende un residuo de aminoácido en posición 17 que es His o Arg y/o un residuo de aminoácido en posición 35 que es His o Arg o Lys o Asp o Glu; y opcionalmente un residuo prolina en posición 37 y/o un residuo ácido glutámico en posición 14; en donde la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo corresponde a la secuencia de numeración de los aminoácidos de SEQ ID No: 2;

y

(b) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH4; y

(c) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH7; y

(d) dicho polipéptido tiene una estabilidad física de aproximadamente 25 horas o mayor en un ensayo de fibrillogénesis;

opcionalmente, el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus residuos de aminoácido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2, en donde:

dicho análogo comprende un residuo de aminoácido en posición 17 que es His o Arg y/o un residuo de aminoácido en posición 35 que es His o Arg o Lys o Asp o Glu; y un residuo prolina en posición 37 y/o un residuo ácido glutámico en posición 14;

en donde la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo corresponde a la secuencia de numeración de los aminoácidos de SEQ ID No: 2; y

opcionalmente, el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus residuos de aminoácido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2, en donde:

(a) dicho análogo comprende un residuo de aminoácido en posición 17 que es His o Arg y/o un residuo de aminoácido en posición 35 que es His o Arg o Lys o Asp o Glu; y un residuo prolina en posición 37 y/o un residuo ácido glutámico en posición 14;

en donde la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo corresponde a la secuencia de numeración de los aminoácidos de SEQ ID No: 2; y

(b) dicho análogo tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH4

opcionalmente, el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus residuos de aminoácido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2, en donde:

(a) dicho análogo comprende un residuo de aminoácido en posición 17 que es His o Arg y/o un residuo de aminoácido en posición 35 que es His o Arg o Lys o Asp o Glu; y un residuo prolina en posición 37 y/o un residuo ácido glutámico en posición 14;

en donde la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo corresponde a la secuencia de numeración de los aminoácidos de SEQ ID No: 2; y

(b) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH7

opcionalmente, el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus residuos de aminoácido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2, en donde:

(a) dicho análogo comprende un residuo de aminoácido en posición 17 que es His o Arg y/o un residuo de aminoácido en posición 35 que es His o Arg o Lys o Asp o Glu; y un residuo prolina en posición 37 y/o un residuo ácido glutámico en posición 14;

en donde la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo corresponde a la secuencia de numeración de los aminoácidos de SEQ ID No: 2; y

(b) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH4; y

(c) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH7

opcionalmente, el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus residuos de aminoácido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2, en donde:

(a) dicho análogo comprende un residuo de aminoácido en posición 17 que es His o Arg y/o un residuo de aminoácido en posición 35 que es His o Arg o Lys o Asp o Glu; y un residuo prolina en posición 37 y/o un residuo ácido glutámico en posición 14;

en donde la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo corresponde a la secuencia de numeración de los aminoácidos de SEQ ID No: 2; y

(b) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH4; y

(c) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH7

opcionalmente, el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus residuos de aminoácido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2, en donde:

(a) dicho análogo comprende un residuo de aminoácido en posición 17 que es His o Arg y/o un residuo de aminoácido en posición 35 que es His o Arg o Lys o Asp o Glu; y un residuo prolina en posición 37 y/o un residuo ácido glutámico en posición 14;

en donde la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo corresponde a la secuencia de numeración de los aminoácidos de SEQ ID No: 2; y

(b) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH4; y

(c) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH7; y

(d) dicho polipéptido tiene una estabilidad física de aproximadamente 25 horas o mayor en un ensayo de fibrillogénesis;

opcionalmente, el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus residuos de aminoácido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2, en donde:

(a) dicho análogo comprende un residuo de aminoácido en posición 17 que es His o Arg y/o un residuo de aminoácido en posición 35 que es His; y un residuo prolina en posición 37 y/o un residuo ácido glutámico en posición 14;

en donde la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo corresponde a la secuencia de numeración de los aminoácidos de SEQ ID No: 2; y

(b) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH4; y

(c) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH7; y

(d) dicho polipéptido tiene una estabilidad física de aproximadamente 25 horas o mayor en un ensayo de fibrillogénesis;

opcionalmente, el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus residuos de aminoácido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2, en donde:

(a) dicho análogo comprende un residuo de aminoácido en posición 17 que es Arg y/o un residuo de aminoácido en posición 35 que es His; y un residuo prolina en posición 37 y/o un residuo ácido glutámico en posición 14;

en donde la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo corresponde a la secuencia de numeración de los aminoácidos de SEQ ID No: 2; y

(b) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH4; y

(c) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH7; y

(d) dicho polipéptido tiene una estabilidad física de aproximadamente 25 horas o mayor en un ensayo de fibrillogénesis;

opcionalmente, el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus residuos de aminoácido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2, en donde:

(a) dicho análogo comprende un residuo de aminoácido en posición 17 que es Arg; y un residuo prolina en posición 37 y/o un residuo ácido glutámico en posición 14;

en donde la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo corresponde a la secuencia de numeración de los aminoácidos de SEQ ID No: 2; y

(b) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH4; y

(c) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH7; y

(d) dicho polipéptido tiene una estabilidad física de aproximadamente 25 horas o mayor en un ensayo de fibrillogénesis;

opcionalmente, el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus residuos de aminoácido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2, en donde:

- (a) dicho análogo comprende un residuo ácido glutámico en posición 14;
 - (b) dicho análogo comprende un residuo histidina o arginina en posición 17;
 - (c) dicho análogo comprende un residuo histidina en posición 35;
- en donde la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo corresponde a la secuencia de numeración de los aminoácidos de SEQ ID No: 2; y
- (d) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH4; y

opcionalmente, el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus residuos de aminoácido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2, en donde:

- (a) dicho análogo comprende un residuo ácido glutámico en posición 14;
 - (b) dicho análogo comprende un residuo histidina o arginina en posición 17;
 - (c) dicho análogo comprende un residuo histidina en posición 35;
- en donde la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo corresponde a la secuencia de numeración de los aminoácidos de SEQ ID No: 2; y
- (d) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH7; y

opcionalmente, el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus residuos de aminoácido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2, en donde:

- (a) dicho análogo comprende un residuo ácido glutámico en posición 14;
 - (b) dicho análogo comprende un residuo histidina o arginina en posición 17;
 - (c) dicho análogo comprende un residuo histidina en posición 35;
- en donde la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo corresponde a la secuencia de numeración de los aminoácidos de SEQ ID No: 2; y
- (d) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH4; y
 - (e) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH7; y

opcionalmente, el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus residuos de aminoácido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2, en donde:

- (a) dicho análogo comprende un residuo ácido glutámico en posición 14;
 - (b) dicho análogo comprende un residuo histidina o arginina en posición 17;
 - (c) dicho análogo comprende un residuo histidina en posición 35;
- en donde la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo corresponde a la secuencia de numeración de los aminoácidos de SEQ ID No: 2; y
- (d) dicho polipéptido tiene una estabilidad física de aproximadamente 25 horas o mayor en un ensayo de fibrillogénesis;

opcionalmente el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus residuos de aminoácido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2, en donde:

- (a) dicho análogo comprende un residuo ácido glutámico en posición 14;
 - (b) dicho análogo comprende un residuo histidina o arginina en posición 1
 - (c) dicho análogo comprende un residuo histidina en posición 35;
- en donde la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo corresponde a la secuencia de numeración de los aminoácidos de SEQ ID No: 2; y
- (d) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M o mayor a pH 4; y
 - (e) dicho polipéptido tiene una solubilidad de aproximadamente 100 μ M a pH7; y
 - (f) dicho polipéptido tiene una estabilidad física de aproximadamente 25 horas o mayor en un ensayo de fibrillogénesis;

opcionalmente el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus residuos de aminoácido.

Algunas Ventajas

Los polipéptidos de la presente invención pueden exhibir estabilidad física mejorada.

Los polipéptidos de la presente invención pueden exhibir solubilidad mejorada.

Los polipéptidos de la presente invención pueden exhibir a la vez estabilidad física y solubilidad mejoradas.

Algunos Aspectos Preferidos

En esta memoria se presentan ensayos adecuados para medir la fijación y potencia, solubilidad y estabilidad física del receptor de amilina humana (por ejemplo, véanse los Ensayos (II), (IV) y (III) respectivamente).

Preferiblemente, Xaa₁₄ es Glu
 Preferiblemente Xaa₁₇ es His o Arg; más preferiblemente Arg.
 Preferiblemente Xaa₃₅ es His.
 Preferiblemente Xaa₁₄ es Glu y Xaa₁₇ es Arg.
 Preferiblemente Xaa₁₄ es Glu y Xaa₁₇ es His.

En una realización preferida de la invención el polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2 es de fórmula (I) en donde:

Xaa₁ es Lys;
 Xaa₁₄ es Glu
 Xaa₁₇ es His o Arg;
 Xaa₃₅ es His.

En una realización preferida de la invención, el polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2 es de fórmula (I) en donde:

Xaa₁ está delecionado o se selecciona independientemente de His, Arg y Lys;
 Xaa₁₄ se selecciona independientemente de Glu y Asn, preferiblemente Glu;
 Xaa₁₇ se selecciona independientemente de His y Arg, preferiblemente Arg;
 Xaa₃₅ es His;
 Xaa₃₇ es Pro.

En una realización, el terminal C puede estar derivatizado.

En una realización, el terminal C del polipéptido puede estar terminado como un ácido o amida. En un aspecto, el terminal C del polipéptido es una amida.

En una realización, el terminal C está derivatizado con una amida de fórmula (II):



en donde R¹ y R² se seleccionan independientemente de H y alquilo. Preferiblemente R¹ y R² son ambos H.

En una realización, los polipéptidos de la presente invención pueden tener un sustituyente unido a cualquier posición disponible en uno o más de los residuos de aminoácido. Ejemplos de sustituyentes incluyen restos químicos unidos directamente a uno o más de los residuos de aminoácido, o restos químicos unidos indirectamente a uno o más de los residuos de aminoácido por medio de un enlazador. Los puntos de unión disponibles serán conocidos por las personas expertas. Ejemplos de puntos de unión disponibles incluyen el terminal N del polipéptido, el terminal C del polipéptido, un grupo épsilon-amino de un residuo lisina, el grupo hidroxilo de un residuo serina, tirosina o treonina, el grupo amida de un residuo asparagina o glutamina, el grupo carboxilo de un residuo ácido aspártico o ácido glutámico, el grupo tiol de un residuo cisteína. Preferiblemente, el sustituyente está unido al terminal N del polipéptido, o al grupo épsilon-amino de un residuo lisina.

En otra realización, el sustituyente está unido al grupo amino N-terminal del polipéptido, en donde el residuo de aminoácido N-terminal corresponde a la posición 1 del análogo de SEQ ID No. 2.

En otra realización, el sustituyente está unido al grupo épsilon-amino de un residuo lisina en posición 1 del análogo de SEQ ID No:2.

En una realización, el sustituyente se selecciona de un grupo sustituyente hidrocarbilo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno. Ejemplos de átomos de halógeno adecuados incluyen F, Cl, Br y I. Preferiblemente, el sustituyente es un grupo sustituyente hidrocarbilo.

En otra realización, el grupo sustituyente hidrocarbilo es un grupo alquilo, o un grupo de fórmula (III):



en donde

L es un enlazador;
 n = 0 ó 1

Y es un resto químico - tal como un resto de fijación de albúmina.

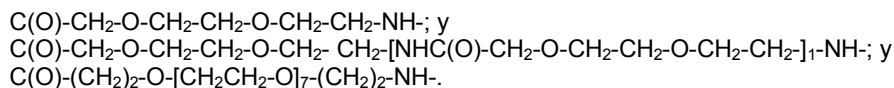
En una realización, el enlazador comprende 1 a 10 aminoácidos. El enlazador puede comprender adicionalmente aminos.

Ejemplos de aminos adecuadas incluyen:

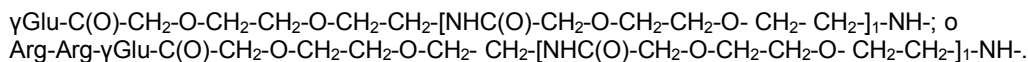


en donde l, m, n, y p son independientemente 1-7, y q es 0-5.

Por ejemplo, el enlazador puede comprender una amina seleccionada de:



En otra realización, el enlazador es una combinación de residuos de aminoácido y las aminos arriba mencionadas, por ejemplo:



En algunas realizaciones, n = 1 y L se selecciona del grupo constituido por γGlu , $\gamma\text{Glu-}\gamma\text{Glu}$, $\gamma\text{Glu-}\gamma\text{Glu-}\gamma\text{Glu}$, $\gamma\text{Glu-}\gamma\text{Glu-}\gamma\text{Glu-}\gamma\text{Glu}$, Glu , Glu-Glu , $\text{Glu-}\gamma\text{Glu}$, Glu-Arg , Glu-Glu-Arg , His , His-His , $\text{His-}\gamma\text{Glu}$, $\text{His-His-}\gamma\text{Glu}$, Gly , $\text{Gly-}\gamma\text{Glu}$, Ser , $\text{Ser-}\gamma\text{Glu}$, D-Arg-D-Arg , Arg , Arg-Arg , $\text{Arg-Arg-}\gamma\text{Glu}$, $\text{Ser-Ser-Gly-Ser-Ser}$, $\text{Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-}\gamma\text{Glu}$, $\text{Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly}$ y $\text{Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-}\gamma\text{Glu}$, $\gamma\text{Glu-OEG}$, $\gamma\text{Glu-OEG-OEG}$ y OEG .

En algunas realizaciones, n = 1 y L se selecciona de γGlu , $\gamma\text{Glu-}\gamma\text{Glu}$, $\gamma\text{Glu-OEG}$, $\gamma\text{Glu-OEG-OEG}$ y OEG , y más preferiblemente el enlazador es $\gamma\text{Glu-}\gamma\text{Glu}$.

En otra realización, n = 0; conforme a ello, no hay enlazador alguno entre los residuos de aminoácido de la cadena principal del polipéptido y el resto químico Y, es decir Y está unido a una posición disponible en la cadena principal del polipéptido.

En una realización, Y es un resto de fijación de albúmina.

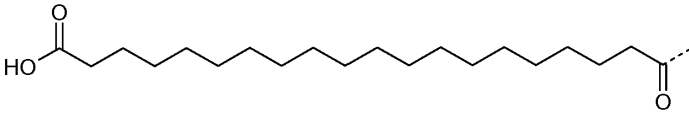
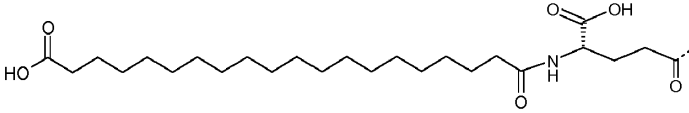
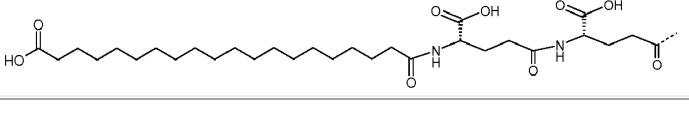
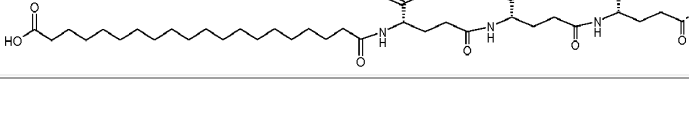
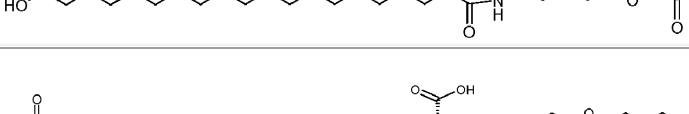
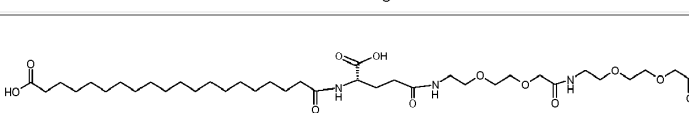
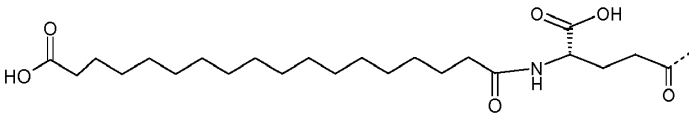
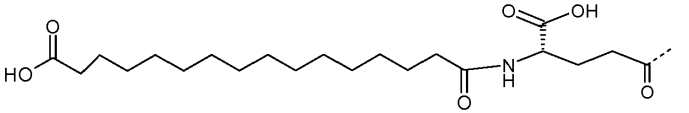
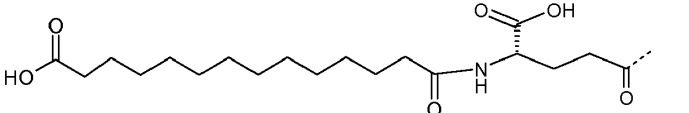
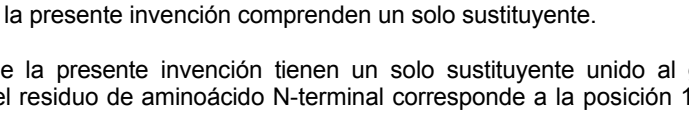
En una realización, el resto de fijación de albúmina es un grupo acilo.

Preferiblemente, el resto de fijación de albúmina es $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_s\text{CO-}$, en donde s es un número entero de 12 a 22. Más preferiblemente s es un número entero de 14 a 20, por ejemplo 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20. Más preferiblemente s es 16 a 18. Más preferiblemente s es 18.

En una realización, el polipéptido de la invención comprende un enlazador γGlu unido al terminal N del análogo de amilina y $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{18}\text{CO-}$ o $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO-}$ como el residuo de fijación de albúmina y donde la secuencia del análogo de amilina comprende Glu en posición 14, His o Arg en posición 17, His en posición 35 o Pro en posición 37 en comparación con SEQ ID No: 2.

En otra realización, el grupo sustituyente y/o grupo de fórmula (III) se selecciona de los grupos siguientes presentados en la Tabla 1.

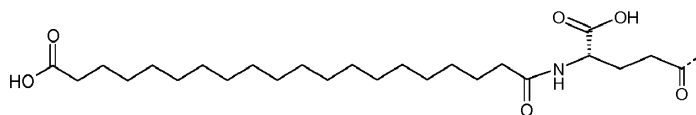
Tabla 1

Abreviatura	Sustituyente
C20diácido	
C20diácido-γGlu	
C20diácido-γGlu-γGlu	
C20diácido-γGlu-γGlu-γGlu	
C20diácido-OEG	
C20diácido-γGlu-OEG	
C20diácido-γGlu-OEG-OEG	
C18diácido-γGlu	
C16diácido-γGlu	
C14diácido-γGlu	

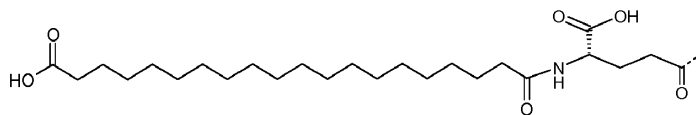
Preferiblemente, los polipéptidos de la presente invención comprenden un solo sustituyente.

5 Preferiblemente, los polipéptidos de la presente invención tienen un solo sustituyente unido al grupo amino N-terminal del polipéptido, en donde el residuo de aminoácido N-terminal corresponde a la posición 1 del análogo de SEQ ID No: 2.

10 Preferiblemente el sustituyente es:



Preferiblemente, el sustituyente



está unido al grupo amino N-terminal del polipéptido.

10 Para las realizaciones que comprenden un resto de fijación de albúmina, los polipéptidos de la presente invención pueden exhibir un perfil farmacocinético prolongado y propiedades farmacodinámicas satisfactorias. Por esta razón, los polipéptidos conforme la presente invención no tienen que inyectarse con tanta frecuencia como los productos de amilina conocidos.

15 Adicionalmente, los polipéptidos de la invención proporcionan una reducción en la ingesta de alimento. La reducción en la ingesta de alimento es superior a la de los productos de amilina conocidos.

20 En una realización, el resto de fijación de albúmina se fija a albúmina de modo no covalente. Preferiblemente, el resto de fijación de albúmina tiene una afinidad de fijación de albúmina para la albúmina del suero humano que es menor que aproximadamente 10 μ M o menor que aproximadamente 1 μ M.

25 En una realización, el polipéptido de la presente invención se selecciona de los compuestos siguientes presentados en la Tabla 2 (a continuación). La Tabla 2 presenta una lista de compuestos que tienen una solubilidad mayor que 100 μ M a pH 4.

TABLA 2

Ejemplo Nº	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)	Solubilidad a pH 4,0 (µM)
89	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	25,5	>200
120	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi)acetilamino}etoxi)etoxi)ac etil]-D-Arg-D-Arg-[Orn1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	29,5	>200
90	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	32,5	>200
97	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,Pro37]-pramlintida	34	>200
88	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	36	>200
73	N-épsilon25-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi)etoxi)acetilamino}etoxi)etoxi)ac etil]-[Glu14,His17,Lys25]-pramlintida	38,5	>200
48	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	42,5	>200
96	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	43	>200
99	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,His35]-pramlintida	45	>200
46	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17]-pramlintida	46,9	>200
101	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	51,5	>200
92	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[His1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	52	>200
53	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	53	>200
91	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	54	>200
130	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Pro37]-pramlintida	55,5	>200
59	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	56	>200
79	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	56,5	>200
70	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	58,5	>200
47	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	59	>200
51	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17]-pramlintida	61	>200
52	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	62	>200

(continuación)

Ejemplo Nº	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)	Solubilidad a pH 4,0 (µM)
45	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	62,4	>200
106	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Ser1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	62,5	>200
77	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,His35]-pramlintida	66	>200
61	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	67,5	>200
100	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arq1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	67,5	>200
78	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg18,His35]-pramlintida	68,5	>200
168	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil)-[Glu14,His17,Lys21,Pro37]-pramlintida	71	>200
42	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17]-pramlintida	73,9	>200
98	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,His35]-pramlintida	74,5	>200
12	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,Arg17]-pramlintida	77,5	>200
7	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Glu25,Ser28,Arg29]-pramlintida	77,9	>200
104	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	79,5	>200
71	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	79,5	>200
145	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Lys11,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	80,5	>200
95	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	82	>200
10	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18,Pro37]-pramlintida	82,3	>200
37	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)-acetil)-D-Arg-D-Arg-[Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	83,2	>200
11	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	85,3	>200
124	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	89,5	>200
170	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-pramlintida	90	>200
136	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	91	>200

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE ₅₀ (pM)	Solubilidad a pH 4,0 (µM)
146	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-pramlintida	91	>200
84	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	92,5	>200
1	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	93,4	>200
68	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	93,5	>200
81	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	95,5	>200
67	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	96,5	>200
112	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg35]-pramlintida	98	>200
22	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Arg3,Glu14,His17]-pramlintida	98,5	>200
14	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil-[Arg1,Glu14,His17,Arg18,Lys21]-pramlintida	99,4	>200
50	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17]-pramlintida	100,9	>200
69	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	101	>200
60	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	101,5	>200
135	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-pramlintida	103	>200
19	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29]-pramlintida	105,1	>200
139	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	107,5	>200
82	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	108,5	>200
57	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	111	>200
17	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	111,3	>200
58	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	116,5	>200
25	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Arg1,Glu14,His17]-pramlintida	118,8	>200
94	N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	119,5	>200

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE ₅₀ (pM)	Solubilidad a pH 4,0 (μM)
137	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	120,5	>200
27	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17]-pramlintida	121,4	>200
76	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	121,5	>200
115	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His34]-pramlintida	129	>200
54	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu10,Glu14,His17]-pramlintida	129,5	>200
26	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17]-pramlintida	130	>200
18	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	130,7	>200
85	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Ser-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	132,5	>200
113	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Lys35]-pramlintida	134	>200
93	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His35]-pramlintida	135,5	>200
9	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ser21,Ser22,Asp31,Asp35]-pramlintida	211,6	116
123	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	136	>200
87	N-épsilon 1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	142	>200
38	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino]etoxi]-etoxi]acetil]-D-Arg-D-Arg-[Glu14,His17,Arg18,Ala21,Ser35]-pramlintida	148,8	>200
49	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]butiril]-[des1,Glu14,His17]-pramlintida	151	>200
55	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	151,6	>200
64	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	153	>200
117	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,His35]-pramlintida	156	>200
31	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	163,5	>200
3	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Glu31,Gly35]-pramlintida	164	>200
36	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,His29]-pramlintida	167	>200
62	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	172	>200

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE ₅₀ (pM)	Solubilidad a pH 4,0 (µM)
30	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	174,2	>200
28	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17]-pramlintida	179,1	>200
66	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	182,5	>200
74	N-épsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi)-etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Glu35]-pramlintida	184	>200
21	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,Arg35]-pramlintida	192	>200
140	N-épsilon25-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi)-etoxi)acetil]-[His17,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	198,5	>200
167	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi)-etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Glu21,Pro37]-pramlintida	203	>200
105	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	207,5	>200
151	N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-pramlintida	209	>200
65	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	217	>200
107	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Ser1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	225	>200
161	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-pramlintida	232	>200
40	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	248	>200
34	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,His29,His35]-pramlintida	271,5	>200
35	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17]-pramlintida	286	>200
125	N-alfa-(19-carboxinonadecanoil)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	288,5	>200
128	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Asp21,His35]-pramlintida	291	>200
56	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	299	>200
142	N-épsilon25-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi)-etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	301	>200
44	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	305,5	>200

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)	Solubilidad pH 4,0 (µM)
155	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	313	>200
43	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}-etoxi)acetil]-[des1,Glu14,His17]-pramlintida	333,5	>200
150	N-épsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}-etoxi)acetil]-[Glu14,Arg18,Lys21,Ser28,Arg29,Arg35]-pramlintida	344	>200
5	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	353,5	>200
75	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	365,5	>200
29	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17]-pramlintida	377,4	>200
114	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His36]-pramlintida	381,5	>200
134	N-épsilon25-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}-etoxi)acetil]-[His17,His21,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	390	>200
129	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,Gln21,His35]-pramlintida	391	>200
111	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg17,Ser21,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	393,5	>200
162	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	411	>200
133	N-épsilon25-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}-etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Ser21,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	416	>200
118	N-alfa-[2-(2-(2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi)-etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Ser21,His35]-pramlintida	434,5	>200
157	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-pramlintida	465	>200
141	N-épsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}-etoxi)acetil]-[His17,Lys21,Ser28,His35]-pramlintida	482,5	>200
116	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His32]-pramlintida	487	>200
147	N-épsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}-etoxi)acetil]-[Glu14,Lys21,Ser28,Arg29,His35]-pramlintida	540,5	>200
63	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,Ser21,Glu35]-pramlintida	558,5	>200

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE ₅₀ (pM)	Solubilidad a pH 4,0 (µM)
32	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17,His35]-pramlintida	603	>200
144	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino]etoxi)-etoxi)-acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Ser28,His35]-pramlintida	625	>200
110	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Ser21,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	921	>200
119	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino]etoxi)-etoxi)-acetil]-[His1,Glu14,His17,Ser21,His35]-pramlintida	938	>200
132	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino]etoxi)-etoxi)-acetil]-[Glu14,Lys21,His35]-pramlintida	998,5	>200
148	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino]etoxi)-etoxi)-acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	1031	>200
33	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17,His29,His35]-pramlintida	1032,5	>200
163	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida	1059	>200
127	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino]etoxi)-etoxi)-acetil]-[Glu14,Lys21,Ser29,His35]-pramlintida	1093,5	>200
158	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	1129	>200
138	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	1512	>200
164	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida	1713	>200
83	N-épsilon17-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino]etoxi)-etoxi)-acetil]-[Glu14,Lys17,Ser21,Glu35]-pramlintida	1748,5	>200
159	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida		>200
160	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida		>200
169	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino]etoxi)-etoxi)-acetil]-[Glu14,His17,Ala21,Pro37]-pramlintida		>200
171	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Ser21,Ser22,Pro23,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-pramlintida		>200

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE ₅₀ (pM)	Solubilidad a pH 4,0 (μM)
177	N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida		>200
178	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)-etoxi)acetil]-[Glu14,Ala21,His35,Pro37]-pramlintida		>200
131	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)-etoxi)acetil]-[Glu14,Lys21,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	858	172
6	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29]-pramlintida	114,7	163
4	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Gln21,Gln22,Glu31,Gly35]-pramlintida	253,3	120
41	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Glu14,His17]-pramlintida	402	118

5 Como se demuestra en la sección de Ejemplos de esta memoria, los polipéptidos presentados anteriormente tienen una solubilidad mayor que o igual a 100 μM (μM) a pH 4.

En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una solubilidad mayor que o igual a 125 μM (μM) a pH 4.

10 En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una solubilidad mayor que o igual a 150 μM (μM) a pH 4.

En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una solubilidad mayor que o igual a 175 μM (μM) a pH 4.

15 En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una solubilidad mayor que o igual a 200 μM (μM) a pH 4.

20 En una realización, la solubilidad se mide en un ensayo de solubilidad como se presenta en esta memoria.

En una realización adicional, el polipéptido de la presente invención se selecciona de los compuestos siguientes presentados en la Tabla 3 (a continuación).

25 La Tabla 3 presenta una lista de compuestos que tienen una solubilidad mayor que 100 μM a pH 7.

TABLA 3

Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)	Solubilidad a pH 7,0 (µM)
89	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	25,5	>200
120	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)-acetil]-D-Arg-D-Arg-[Orn1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	29,5	>200
90	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	32,5	>200
88	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	36	>200
73	N-épsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)-acetil]-[Glu14,His17,Lys25]-pramlintida	38,5	155
48	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	42,5	>200
96	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	43	>200
46	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17]-pramlintida	46,9	169
101	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	51,5	>200
92	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[His1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	52	>200
53	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	53	>200
91	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	54	>200
130	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Pro37]-pramlintida	55,5	>200
59	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	56	>200
79	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	56,5	>200
47	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	59	118
51	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17]-pramlintida	61	>200
52	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	62	>200
106	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Ser1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	62,5	>200
78	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg18,His35]-pramlintida	68,5	122
168	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Pro37]-pramlintida	71	>200

(continuación)

Ejemplo Nº	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)	Solubilidad a pH 7,0 (µM)
42	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17]-pramlintida	73,9	>200
104	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	79,5	>200
145	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Lys11,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	80,5	>200
10	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18,Pro37]-pramlintida	82,3	>200
37	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)a cetilamino]etoxi}etoxi)acetil]-D-Arg-D-Arg-[Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	83,2	198
124	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	89,5	>200
170	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-pramlintida	90	>200
136	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	91	>200
146	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-pramlintida	91	>200
84	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	92,5	>200
81	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	95,5	>200
60	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	101,5	>200
135	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-pramlintida	103	>200
139	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	107,5	>200
82	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)a cetilamino]etoxi}etoxi)acetil]-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	108,5	>200
57	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	111	>200
58	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	116,5	>200
25	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Arg1,Glu14,His17]-pramlintida	118,8	>200
94	N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	119,5	138
137	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	120,5	>200
27	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17]-pramlintida	121,4	160

(continuación)

Ejemplo Nº	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)	Solubilidad a pH 7,0 (µM)
54	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu10,Glu14,His17]-pramlintida	129,5	>200
26	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17]-pramlintida	130	>200
18	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	130,7	191
113	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Lys35]-pramlintida	134	>200
9	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ser21,Ser22,Asp31,Asp35]-pramlintida	211,6	>200
123	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	136	>200
87	N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	142	>200
38	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)a cetilamino]etoxi]etoxi]acetil]-D-Arg-D-Arg-[Glu14,His17,Arg18,Ala21,Ser35]-pramlintida	148,8	>200
49	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]butiril]-[des1,Glu14,His17]-pramlintida	151	>200
55	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	151,6	102,5
117	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,His35]-pramlintida	156	>200
3	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Glu31,Gly35]-pramlintida	164	>200
62	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	172	>200
30	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	174,2	>200
28	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17]-pramlintida	179,1	>200
74	N-épsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]-etoxi}etoxi]acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Glu35]-pramlintida	184	>200
167	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)a cetilamino]etoxi]etoxi]acetil]-[Glu14,His17,Glu21,Pro37]-pramlintida	203	>200
105	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	207,5	>200
151	N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-pramlintida	209	>200
65	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	217	176

(continuación)

Ejemplo Nº	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)	Solubilidad a pH 7,0 (µM)
161	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-pramlintida	232	>200
40	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	248	>200
125	N-alfa-(19-carboxinonadecanoil)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	288,5	>200
128	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Asp21,His35]-pramlintida	291	140
56	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	299	>200
155	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	313	>200
43	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]-etoxi}etoxi)acetil]-[des1,Glu14,His17]-pramlintida	333,5	>200
150	N-épsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]a cetilamino]etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14,Arg18,Lys21,Ser28,Arg29,Arg35]-pramlintida	344	>200
5	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	353,5	>200
75	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	365,5	>200
29	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17]-pramlintida	377,4	>200
129	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,Gln21,His35]-pramlintida	391	>200
162	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	411	>200
157	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-pramlintida	465	>200
132	N-épsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]-etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14,Lys21,His35]-pramlintida	998,5	142
163	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida	1059	>200
127	N-épsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]-etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14,Lys21,Ser29,His35]-pramlintida	1093,5	>200
158	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	1129	>200
138	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	1512	>200

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE ₅₀ (pM)	Solubilidad a pH 7,0 (μM)
164	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida	1713	>200
83	N-épsilon-17-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]-etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Lys17,Ser21,Glu35]-pramlintida	1748,5	>200
159	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida		>200
160	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida		>200
169	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]-etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Ala21,Pro37]-pramlintida		>200
171	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Ser21,Ser22,Pro23,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-pramlintida		>200
177	N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida		>200
178	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Ala21,His35,Pro37]-pramlintida		>200
4	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Gln21,Gln22,Glu31,Gly35]-pramlintida	253,3	146
16	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Ser21,Ser22,Glu31,Glu35]-pramlintida	313	104

Como se demuestra en la sección de Ejemplos de esta memoria, los polipéptidos presentados anteriormente tienen una solubilidad mayor que o igual a 100 μM (μM) a pH 7.

5 En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una solubilidad mayor que o igual a 125μM (μM) a pH7.

10 En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una solubilidad mayor que o igual a 150μM (μM) a pH7.

En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una solubilidad mayor que o igual a 175μM (μM) a pH7.

15 En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una solubilidad mayor que o igual a 200μM (μM) a pH7.

En una realización, la solubilidad se mide en un ensayo de solubilidad como se presenta en esta memoria.

20 La Tabla 4 presenta una lista de compuestos que tienen una solubilidad mayor que 100 μM tanto a pH 4 como a pH7.

TABLA 4

Ejemplo Nº	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)	Solubilidad a pH 4,0 (µM)	Solubilidad a pH 7,0 (µM)
89	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	25,5	>200	>200
120	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetil-amino]etoxil-etoxi]acetil]-D-Arg-D-Arg-[Orn1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	29,5	>200	>200
90	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	32,5	>200	>200
88	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	36	>200	>200
73	N-épsilon25-[2-(2-{2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetil-amino]-etoxi]-etoxi]acetil]-[Glu14,His17,Lys25]-pramlintida	38,5	>200	155
48	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	42,5	>200	>200
96	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	43	>200	>200
46	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17]-pramlintida	46,9	>200	169
101	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	51,5	>200	>200
92	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[His1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	52	>200	>200
53	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	53	>200	>200
91	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	54	>200	>200
130	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Pro37]-pramlintida	55,5	>200	>200
59	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	56	>200	>200
79	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	56,5	>200	>200
47	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	59	>200	118
51	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17]-pramlintida	61	>200	>200
52	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	62	>200	>200
106	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Ser1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	62,5	>200	>200
78	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg18,His35]-pramlintida	68,5	>200	122

(continuación)

Ejemplo Nº	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)	Solubilidad a pH 4,0 (µM)	Solubilidad a pH 7,0 (µM)
168	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi]acetil-amino]-etoxi)-etoxi]acetil-[Glu14,His17,Lys21,Pro37]-pramlintida	71	>200	>200
42	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17]-pramlintida	73,9	>200	>200
104	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	79,5	>200	>200
145	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Lys11,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	80,5	>200	>200
10	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18,Pro37]-pramlintida	82,3	>200	>200
37	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi]acetil-amino]-etoxi)-etoxi]acetil-D-Arg-D-Arg-[Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	83,2	>200	198
124	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	89,5	>200	>200
170	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp 35,Pro37]-pramlintida	90	>200	>200
136	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	91	>200	>200
146	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-pramlintida	91	>200	>200
84	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	92,5	>200	>200
81	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	95,5	>200	>200
60	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	101,5	>200	>200
135	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-pramlintida	103	>200	>200
139	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	107,5	>200	>200
82	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi]acetil-amino]-etoxi)-etoxi]acetil-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	108,5	>200	>200
57	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	111	>200	>200
58	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	116,5	>200	>200

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)	Solubilidad a pH 4,0 (μM)	Solubilidad a pH 7,0 (μM)
25	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Arg1, Glu14, His17]-pramlintida	118,8	>200	>200
94	N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, His35]-pramlintida	119,5	>200	138
137	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1, Glu14, His17, Gln21, Gln35, Pro37]-pramlintida	120,5	>200	>200
27	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17]-pramlintida	121,4	>200	160
54	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu10, Glu14, His17]-pramlintida	129,5	>200	>200
26	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14, His17]-pramlintida	130	>200	>200
18	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1, Glu14, His17]-pramlintida	130,7	>200	191
113	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, Lys35]-pramlintida	134	>200	>200
9	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1, Glu14, His17, Arg18, Ser21, Ser22, Asp31, Asp35]-pramlintida	211,6	116	>200
123	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1, Glu14, His17, Pro37]-pramlintida	136	>200	>200
87	N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, His35]-pramlintida	142	>200	>200
38	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi]acetil-amino]-etoxi)-etoxi]acetil-D-Arg-D-Arg-[Glu14, His17, Arg18, Ala21, Ser35]-pramlintida	148,8	>200	>200
49	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]butiril]-[des1, Glu14, His17]-pramlintida	151	>200	>200
55	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, His35]-pramlintida	151,6	>200	102,5
117	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, Gln21, His35]-pramlintida	156	>200	>200
3	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1, Gly3, Glu14, His17, Arg18, Glu31, Gly35]-pramlintida	164	>200	>200
62	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14, Arg17, His35]-pramlintida	172	>200	>200
30	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1, Glu14, His17, Arg18]-pramlintida	174,2	>200	>200
28	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1, Glu14, His17]-pramlintida	179,1	>200	>200

(continuación)

Ejemplo Nº	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)	Solubilidad a pH 4,0 (µM)	Solubilidad a pH 7,0 (µM)
74	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi)acetil-amino]-etoxi)-etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Glu35]-pramlintida	184	>200	>200
167	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi)acetil-amino]-etoxi)-etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Glu21,Pro37]-pramlintida	203	>200	>200
105	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	207,5	>200	>200
151	N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-pramlintida	209	>200	>200
65	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	217	>200	176
161	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-pramlintida	232	>200	>200
40	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	248	>200	>200
125	N-alfa-(19-carboxinonadecanoil)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	288,5	>200	>200
128	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Asp21,His35]-pramlintida	291	>200	140
56	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	299	>200	>200
155	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	313	>200	>200
43	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi)acetil-amino]-etoxi)-etoxi)acetil]-[des1,Glu14,His17]-pramlintida	333,5	>200	>200
150	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi)acetil-amino]-etoxi)-etoxi)acetil]-[Glu14,Arg18,Lys21,Ser28,Arg29,Arg35]-pramlintida	344	>200	>200
5	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	353,5	>200	>200
75	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	365,5	>200	>200
29	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17]-pramlintida	377,4	>200	>200
129	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,Gln21,His35]-pramlintida	391	>200	>200
162	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	411	>200	>200

(continuación)

Ejemplo Nº	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)	Solubilidad a pH 4,0 (µM)	Solubilidad a pH 7,0 (µM)
80	N-épsilon-17-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi]acetil-amino]-etoxi)-etoxi]acetil]-[Glu14,Lys17]-pramlintida	455,5	>200	>200
157	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-pramlintida	465	>200	>200
132	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi]acetil-amino]-etoxi)-etoxi]acetil]-[Glu14,Lys21,His35]-pramlintida	998,5	>200	142
163	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida	1059	>200	>200
127	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi]acetil-amino]-etoxi)-etoxi]acetil]-[Glu14,Lys21,Ser29,His35]-pramlintida	1093,5	>200	>200
158	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	1129	>200	>200
138	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	1512	>200	>200
164	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida	1713	>200	>200
83	N-épsilon-17-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi]acetil-amino)-etoxi)-etoxi]acetil]-[Glu14,Lys17,Ser21,Glu35]-pramlintida	1748,5	>200	>200
159	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida		>200	>200
160	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida		>200	>200
169	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi]acetil-amino)-etoxi)-etoxi]acetil]-[Glu14,His17,Ala21,Pro37]-pramlintida		>200	>200
171	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Ser21,Ser22,Pro23,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-pramlintida		>200	>200
177	N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida		>200	>200
178	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi]acetil-amino)-etoxi)-etoxi]acetil]-[Glu14,Ala21,His35,Pro37]-pramlintida		>200	>200
4	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Gln21,Gln22,Glu31,Gly35]-pramlintida	253,3	120	146

Como se demuestra en la sección de Ejemplos de esta memoria, los polipéptidos arriba presentados tienen una solubilidad mayor que o igual a 100µM (µM) tanto a pH 4 como a pH 7.

5 En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una solubilidad mayor que o igual a 125µM (µM) tanto a pH 4 como a pH 7.

En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una solubilidad mayor que o igual a 150µM (µM) tanto a pH 4 como a pH 7.

10 En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una solubilidad mayor que o igual a 175µM (µM) tanto a pH 4 como a pH 7.

15 En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una solubilidad mayor que o igual a 200µM (µM) tanto a pH 4 como a pH 7.

En una realización, la solución se mide en un ensayo de solubilidad como se presenta en esta memoria.

20 La Tabla 5 presenta una lista de compuestos que tienen estabilidad física mayor que o igual a 25 horas en un ensayo de fibrillogénesis.

TABLA 5

Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE ₅₀ (pM)	Tiempo de retardo de ThT a pH 4,0 (h)	Recuperación de ThT a pH 4,0 (%)
89	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	25,5	>45	91
90	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	32,5	>45	93
88	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	36	>45	87
73	N-épsilon25-[2-(2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]-etoxi)-etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys25]-pramlintida	38,5	>45	100
96	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	43	>45	92
46	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17]-pramlintida	46,9	27,9	48,2
101	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	51,5	>45	98
53	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	53	>45	96,2
91	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	54	29	0
130	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Pro37]-pramlintida	55,5	>45	93
59	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	56	>45	97
70	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	58,5	>45	85
51	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17]-pramlintida	61	28,7	73

(continuación)

Ejemplo Nº	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)	Tiempo de retardo de ThT a pH 4,0 (h)	Recuperación de ThT a pH 4,0 (%)
52	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	62	>45	92,3
45	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	62,4	36,7	37
77	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,His35]-pramlintida	66	>45	93
61	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	67,5	>45	100
100	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	67,5	26	92
78	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg18,His35]-pramlintida	68,5	>45	100
12	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,Arg17]-pramlintida	77,5	>45	50
71	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	79,5	>45	97
145	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Lys11,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	80,5	>45	91
95	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	82	>45	89
37	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi]acetilamino)-etoxi]-D-Arg-D-Arg-[Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	83,2	>45	87
124	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	89,5	>45	9,3
170	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-pramlintida	90	>45	94
136	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	91	>45	100
146	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-pramlintida	91	>45	87
84	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	92,5	25,6	100
68	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	93,5	>45	93
67	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	96,5	>45	88
112	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg35]-pramlintida	98	>45	100
50	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17]-pramlintida	100,9	>45	85

(continuación)

Ejemplo Nº	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)	Tiempo de retardo de ThT a pH 4,0 (h)	Recuperación de ThT a pH 4,0 (%)
69	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	101	>45	94
135	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-pramlintida	103	>45	100
57	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	111	>45	100
17	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	111,3	30,3	9
58	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	116,5	>45	97
137	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	120,5	29	23
76	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	121,5	>45	100
115	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His34]-pramlintida	129	>45	88
85	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Ser-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	132,5	>45	100
113	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Lys35]-pramlintida	134	>45	88
9	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ser21,Ser22,Asp31,Asp35]-pramlintida	211,6	>45	57
87	N-épsilon-1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	142	25	85
38	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi]acetilamino}-etoxi)-etoxi]acetil]-D-Arg-D-Arg-[Glu14,His17,Arg18,Ala21,Ser35]-pramlintida	148,8	>45	94
55	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	151,6	37	90,6
117	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,His35]-pramlintida	156	>45	92

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)	Tiempo retardo ThT a 4,0 (h)	de de pH	Recuperación de ThT a pH 4,0 (%)
31	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1, Glu14, His17, His35]-pramlintida	163,5	>45		94
62	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14, Arg17, His35]-pramlintida	172	30		53
66	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14, His17, His35]-pramlintida	182,5	>45		92
74	N-épsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi]acetilamino]-etoxi)-etoxi]acetil-[Glu14, His17, Lys21, Glu35]-pramlintida	184	>45		96
105	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1, Glu14, His17, His35]-pramlintida	207,5	26		48
65	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, Arg17, Ala25, Pro26, Ser28, Ser29, His35]-pramlintida	217	>45		100
161	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1, Glu14, Arg17, Gln21, Pro37]-pramlintida	232	>45		96
128	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, Asp21, His35]-pramlintida	291	>45		96
150	N-épsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi]acetilamino]-etoxi)-etoxi]acetil-[Glu14, Arg18, Lys21, Ser28, Arg29, Arg35]-pramlintida	344	>45		83
75	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1, Glu14, His17, His35]-pramlintida				0
114	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, His36]-pramlintida	381,5	>45		89
134	N-épsilon25-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi]acetilamino]-etoxi)-etoxi]acetil-[His17, His21, Lys25, Ser28, Ser29, His35]-pramlintida	365,5	28		23
111	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1, Glu14, Arg17, Ser21, Ser28, Ser29, His35]-pramlintida	393,5	>45		4
162	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1, Glu14, Arg17, Gln21, Gln35, Pro37]-pramlintida	411	>45		98

(continuación)

Ejemplo Nº	Nombre	Receptor de amilina humana CE ₅₀ (pM)	Tiempo retardo ThT a 4,0 (h)	de pH	Recuperación de ThT a pH 4,0 (%)
133	N-épsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi]acetilamino)-etoxi)-etoxi]acetil-[Glu14,His17,Ser21,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	416	>45		37
118	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi]acetilamino)-etoxi)-etoxi]acetil-[Glu14,His17,Ser21,His35]-pramlintida	434,5	>45		81
116	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His32]-pramlintida	487	>45		92
32	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17,His35]-pramlintida	603	>45		94
119	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi]acetilamino)-etoxi)-etoxi]acetil-[His1,Glu14,His17,Ser21,His35]-pramlintida	938	>45		86
132	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi]acetilamino)-etoxi)-etoxi]acetil-[Glu14,Lys21,His35]-pramlintida	998,5	>45		100
163	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida	1059	>45		95
164	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida	1713	>45		95
83	N-épsilon17-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]-etoxi)-etoxi]acetilamino)-etoxi)-etoxi]acetil-[Glu14,Lys17,Ser21,Glu35]-pramlintida	1748,5	>45		97
156	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	66	>45		99

5 Como se demuestra en la sección de Ejemplos de esta memoria, los polipéptidos presentados anteriormente tienen una estabilidad física mayor que o igual a 25 horas en un ensayo de fibrillogénesis.

En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una estabilidad física mayor que o igual a 30 horas.

10 En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una estabilidad física mayor que o igual a 35 horas.

En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una estabilidad física mayor que o igual a 40 horas.

15 En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una estabilidad física mayor que o igual a 45 horas.

En una realización, la estabilidad física se mide en un ensayo de fibrillogénesis que se presenta en esta memoria.

La Tabla 6 presenta una lista de compuestos que tienen un valor CE_{50} del receptor de amilina humana de 1800 pM (picomolar) o menor.

5

TABLA 6

Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE_{50} (pM)
89	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	25,5
120	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil]-D-Arg-D-Arg-[Orn1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	29,5
90	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	32,5
97	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,Pro37]-pramlintida	34
88	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	36
73	N-épsilon25-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys25]-pramlintida	38,5
166	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg18,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-pramlintida	39
143	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg18,Pro37]-pramlintida	41,5
48	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	42,5
96	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	43
121	N-alfa-(19-carboxinonadecanoil)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Pro37]-pramlintida	45
99	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,His35]-pramlintida	45
46	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17]-pramlintida	46,9
101	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	51,5
92	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[His1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	52
53	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	53
91	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	54
130	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Pro37]-pramlintida	55,5
59	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	56
79	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	56,5
70	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	58,5
47	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	59
51	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17]-pramlintida	61

(continuación)

Ejemplo Nº	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)
52	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	62
45	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	62,4
106	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Ser1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	62,5
77	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,His35]-pramlintida	66
61	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	67,5
100	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	67,5
78	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg18,His35]-pramlintida	68,5
168	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Pro37]-pramlintida	71
42	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17]-pramlintida	73,9
98	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,His35]-pramlintida	74,5
12	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,Arg17]-pramlintida	77,5
7	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Glu25,Ser28,Arg29]-pramlintida	77,9
104	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	79,5
71	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	79,5
145	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Lys11,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	80,5
95	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	82
10	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18,Pro37]-pramlintida	82,3
15	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg18]-pramlintida	83
37	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-D-Arg-D-Arg]-[Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	83,2
11	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	85,3
108	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,Pro37]-pramlintida	88
124	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	89,5

(continuación)

Ejemplo Nº	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)
170	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-pramlintida	90
136	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	91
146	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-pramlintida	91
84	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	92,5
1	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	93,4
68	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	93,5
81	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	95,5
67	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	96,5
112	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg35]-pramlintida	98
22	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Arg3,Glu14,His17]-pramlintida	98,5
14	N-épsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil]-[Arg1,Glu14,His17,Arg18,Lys21]-pramlintida	99,4
50	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17]-pramlintida	100,9
69	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	101
60	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	101,5
135	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-pramlintida	103
19	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29]-pramlintida	105,1
139	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	107,5
82	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil]-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	108,5
57	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	111
17	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	111,3
58	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	116,5

(continuación)

Ejemplo Nº	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)
25	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Arg1,Glu14,His17]-pramlintida	118,8
94	N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	119,5
137	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	120,5
27	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17]-pramlintida	121,4
76	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	121,5
115	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His34]-pramlintida	129
54	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu10,Glu14,His17]-pramlintida	129,5
26	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17]-pramlintida	130
18	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	130,7
85	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Ser-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	132,5
113	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Lys35]-pramlintida	134
93	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His35]-pramlintida	135,5
9	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ser21,Ser22,Asp31,Asp35]-pramlintida	211,6
123	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	136
87	N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	142
38	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil-D-Arg-D-Arg-[Glu14,His17,Arg18,Ala21,Ser35]-pramlintida	148,8
20	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14]-pramlintida	150,6
49	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]butiril-[des1,Glu14,His17]-pramlintida	151
55	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	151,6
64	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	153
117	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,His35]-pramlintida	156
31	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	163,5
3	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Glu31,Gly35]-pramlintida	164

(continuación)

Ejemplo Nº	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)
36	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1, Glu14, His17, His29]-pramlintida	167
62	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14, Arg17, His35]-pramlintida	172
30	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1, Glu14, His17, Arg18]-pramlintida	174,2
28	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1, Glu14, His17]-pramlintida	179,1
66	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14, His17, His35]-pramlintida	182,5
74	N-épsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil)-[Glu14, His17, Lys21, Glu35]-pramlintida	184
21	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1, Glu14, His17, Arg35]-pramlintida	192
140	N-épsilon25-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil)-[His17, Lys25, Ser28, Ser29, His35]-pramlintida	198,5
167	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil)-[Glu14, His17, Glu21, Pro37]-pramlintida	203
105	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1, Glu14, His17, His35]-pramlintida	207,5
151	N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, Gln21, Ala25, Pro26, Ser28, Ser29, Pro37]-pramlintida	209
65	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, Arg17, Ala25, Pro26, Ser28, Ser29, His35]-pramlintida	217
107	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Ser1, Glu14, His17, His35]-pramlintida	225
161	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1, Glu14, Arg17, Gln21, Pro37]-pramlintida	232
40	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[His1, Glu14, His17]-pramlintida	248
34	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1, Glu14, His17, His29, His35]-pramlintida	271,5
35	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1, His3, Glu14, His17]-pramlintida	286
125	N-alfa-(19-carboxinonadecanoil)-Glu-Glu-Arg-[Glu1, Glu14, His17, Pro37]-pramlintida	288,5
128	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, Asp21, His35]-pramlintida	291
56	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14, His17, His35]-pramlintida	299

(continuación)

Ejemplo Nº	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)
142	N-épsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	301
44	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	305,5
155	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	313
43	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[des1,Glu14,His17]-pramlintida	333,5
150	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Arg18,Lys21,Ser28,Arg29,Arg35]-pramlintida	344
5	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	353,5
75	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	365,5
29	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17]-pramlintida	377,4
114	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His36]-pramlintida	381,5
134	N-épsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[His17,His21,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	390
129	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,Gln21,His35]-pramlintida	391
111	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg17,Ser21,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	393,5
162	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	411
133	N-épsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Ser21,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	416
118	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Ser21,His35]-pramlintida	434,5
80	N-épsilon17-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Lys17]-pramlintida	455,5
157	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-pramlintida	465
141	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[His17,Lys21,Ser28,His35]-pramlintida	482,5
116	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His32]-pramlintida	487

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE ₅₀ (pM)
147	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14, Lys21, Ser28, Arg29, His35]-pramlintida	540,5
63	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1, Glu14, His17, Ser21, Glu35]-pramlintida	558,5
32	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1, His3, Glu14, His17, His35]-pramlintida	603
144	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14, His17, Lys21, Ser28, His35]-pramlintida	625
110	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1, Glu14, Ser21, Ser28, Ser29, His35]-pramlintida	921
119	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[His1, Glu14, His17, Ser21, His35]-pramlintida	938
132	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14, Lys21, His35]-pramlintida	998,5
148	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14, His17, Lys21, Ser28, Ser29, His35]-pramlintida	1031
33	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1, His3, Glu14, His17, His29, His35]-pramlintida	1032,5
163	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1, Glu14, Arg17, Gln21, Gln31, Gln35, Pro37]-pramlintida	1059
127	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14, Lys21, Ser29, His35]-pramlintida	1093,5
158	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1, Glu14, Arg17, Gln21, Gln35, Pro37]-pramlintida	1129
138	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1, Glu14, Gln21, Gln35, Pro37]-pramlintida	1512
164	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1, Glu14, Arg17, Gln21, Gln22, Gln31, Gln35, Pro37]-pramlintida	1713
83	N-épsilon-17-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14, Lys17, Ser21, Glu35]-pramlintida	1748,5
131	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14, Lys21, Ser28, Ser29, His35]-pramlintida	858
6	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1, Glu14, His17, Arg18, Ala25, Pro26, Ser28, Ser29]-pramlintida	114,7
4	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1, Gly3, Glu14, His17, Arg18, Gln21, Gln22, Glu31, Gly35]-pramlintida	253,3

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE ₅₀ (pM)
41	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Glu14,His17]-pramlintida	402
8	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Glu22,Ala25,Arg26,Ser28,Ser29]-pramlintida	126,5
39	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-[Gly1,Glu14,His17]-pramlintida	253
16	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu3,Glu14,His17,Arg18,Ser21,Ser22,Glu31,Glu35]-pramlintida	313
153	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	43
154	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg17,Pro37]-pramlintida	53
156	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	66
152	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg14,Arg17,Pro37]-pramlintida	129
23	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ala19,Thr20,Gln21,Glu22,Leu23]-pramlintida	385
2	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu8,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	602
24	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Gly3,Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Glu31,Arg35]-pramlintida	1441,5

5 Como se demuestra en la sección de Ejemplos de esta memoria, los polipéptidos presentados anteriormente tienen un valor CE₅₀ de amilina humana de 1800 pM (picomolar) o menor.

En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen un valor CE₅₀ de amilina humana de 1500pM (picomolar) o menor.

10 En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen un valor de amilina humana CE₅₀ de 1200pM (picomolar) o menor.

En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen un valor de amilina humana CE₅₀ de 1000pM (picomolar) o menor.

15 En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen un valor de amilina humana CE₅₀ de 800pM (picomolar) o menor.

20 En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen un valor de amilina humana CE₅₀ de 600pM (picomolar) o menor.

En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen un valor de amilina humana CE₅₀ de 400pM (picomolar) o menor.

25 En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen un valor de amilina humana CE₅₀ de 200pM (picomolar) o menor.

En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen un valor de amilina humana CE₅₀ de 100pM (picomolar) o menor.

30

En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen un valor de amilina humana CE_{50} de 75pM (picomolar) o menor.

5 En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen un valor de amilina humana CE_{50} de 60pM (picomolar) o menor.

En una realización, el valor CE_{50} de amilina humana se mide en un ensayo presentado en esta memoria.

10 La Tabla 7 presenta una lista de compuestos que tienen un valor CE_{50} del receptor de amilina humana de 1800pM (picomolar) o menor.

TABLA 7

Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE_{50} (pM)	Receptor de CTa humana CE_{50} (pM)
89	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	25,5	39,5
120	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil]-D-Arg-D-Arg-[Orn1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	29,5	690,5
90	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	32,5	47,5
88	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	36	55
73	N-épsilon25-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys25]-pramlintida	38,5	45
48	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	42,5	112
96	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	43	55
99	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,His35]-pramlintida	45	87,5
46	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17]-pramlintida	46,9	79,2
101	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	51,5	45,5
92	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[His1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	52	49
53	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	53	79,7
91	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	54	52
130	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Pro37]-pramlintida	55,5	31,5
59	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	56	60,5
79	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	56,5	77
70	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	58,5	99

(continuación)

Ejemplo Nº	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)	Receptor de CTa humana CE₅₀ (pM)
47	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[His1, Glu14, His17]-pramlintida	59	258
51	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14, Arg17]-pramlintida	61	600
52	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, Pro37]-pramlintida	62	53,7
45	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1, Glu14, His17]-pramlintida	62,4	264,5
106	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Ser1, Glu14, His17, Pro37]-pramlintida	62,5	70,5
77	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1, Glu14, His17, Arg18, His35]-pramlintida	66	110
61	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14, Arg17, His35]-pramlintida	67,5	334,5
100	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1, Glu14, His17, His35]-pramlintida	67,5	89,5
78	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, Arg18, His35]-pramlintida	68,5	96,5
168	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino]etoxi)etoxi]acetil]-[Glu14, His17, Lys21, Pro37]-pramlintida	71	85
42	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14, His17]-pramlintida	73,9	273,5
98	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1, His35]-pramlintida	74,5	193
12	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1, Glu14, Arg17]-pramlintida	77,5	408,5
7	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1, Glu14, His17, Arg18, Glu25, Ser28, Arg29]-pramlintida	77,9	131
104	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1, Glu14, His17, Pro37]-pramlintida	79,5	106,5
71	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14, Arg17, His35]-pramlintida	79,5	946,5
145	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Lys11, Glu14, His17, Pro37]-pramlintida	80,5	83
95	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1, Glu14, His17, His35]-pramlintida	82	174,5
10	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1, Glu14, His17, Arg18, Pro37]-pramlintida	82,3	86,4
37	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino]etoxi)etoxi]acetil]-D-Arg-D-Arg-[Glu14, His17, Arg18]-pramlintida	83,2	641,9
11	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1, Glu14, His17]-pramlintida	85,3	208,3

(continuación)

Ejemplo Nº	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)	Receptor de CTa humana CE₅₀ (pM)
124	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	89,5	367
170	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-pramlintida	90	76
136	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	91	45
146	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-pramlintida	91	59,5
84	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	92,5	67
1	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	93,4	149,7
68	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	93,5	430
81	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	95,5	70,5
67	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	96,5	114,5
112	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg35]-pramlintida	98	104
22	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Arg3,Glu14,His17]-pramlintida	98,5	157,2
14	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi]etoxi)acetilamino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg1,Glu14,His17,Arg18,Lys21]-pramlintida	99,4	469
50	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17]-pramlintida	100,9	458,5
69	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	101	614,5
60	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	101,5	168,5
135	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-pramlintida	103	97
19	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29]-pramlintida	105,1	309,7
139	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	107,5	58,5
82	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi]etoxi)acetilamino]etoxi]etoxi]acetil]-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	108,5	288,5
57	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	111	387
17	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	111,3	166,4

(continuación)

Ejemplo Nº	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)	Receptor de CTa humana CE₅₀ (pM)
58	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	116,5	605,5
25	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Arg1,Glu14,His17]-pramlintida	118,8	184
94	N-épsilon-1-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	119,5	285,5
137	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	120,5	72
27	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17]-pramlintida	121,4	106,8
76	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	121,5	85,5
115	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His34]-pramlintida	129	114,5
54	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu10,Glu14,His17]-pramlintida	129,5	199,5
26	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17]-pramlintida	130	214,1
18	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	130,7	125,5
85	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Ser-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	132,5	153
113	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Lys35]-pramlintida	134	130
93	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His35]-pramlintida	135,5	180
9	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ser21,Ser22,Asp31,Asp35]-pramlintida	211,6	207,6
123	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	136	377,5
87	N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	142	228
38	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino]etoxi]etoxi]acetil-D-Arg-D-Arg-[Glu14,His17,Arg18,Ala21,Ser35]-pramlintida	148,8	1109,7
49	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]butiril]-[des1,Glu14,His17]-pramlintida	151	527
55	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	151,6	163,2
64	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	153	94,5
117	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,His35]-pramlintida	156	169

(continuación)			
Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE ₅₀ (pM)	Receptor de CTa humana CE ₅₀ (pM)
31	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	163,5	155,5
3	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Glu31,Gly35]-pramlintida	164	222
36	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,His29]-pramlintida	167	190,5
62	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	172	1073
30	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	174,2	753,4
28	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17]-pramlintida	179,1	259
66	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	182,5	210
74	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)-acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Glu35]-pramlintida	184	216
21	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,Arg35]-pramlintida	192	429,2
140	N-épsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)-acetil]-[His17,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	198,5	114
167	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)-acetil]-[Glu14,His17,Glu21,Pro37]-pramlintida	203	113
105	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	207,5	160,5
151	N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-pramlintida	209	67,5
65	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	217	341,5
107	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Ser1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	225	171
161	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-pramlintida	232	1133
40	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	248	439
34	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,His29,His35]-pramlintida	271,5	198
35	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17]-pramlintida	286	801,5
125	N-alfa-(19-carboxinonadecanoil)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	288,5	443
128	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Asp21,His35]-pramlintida	291	265,5

(continuación)			
Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE ₅₀ (pM)	Receptor de CTa humana CE ₅₀ (pM)
56	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	299	352
142	N-épsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)-acetil]-[Glu14,His17,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	301	110,5
44	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-[His1,Glu14,His17]-pramlintida	305,5	669
155	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	313	526
43	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)-acetil]-[des1,Glu14,His17]-pramlintida	333,5	672
150	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)-acetil]-[Glu14,Arg18,Lys21,Ser28,Arg29,Arg35]-pramlintida	344	731,5
5	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida	353,5	1650
75	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	365,5	286
29	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17]-pramlintida	377,4	656,6
114	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His36]-pramlintida	381,5	112,5
134	N-épsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)-acetil]-[His17,His21,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	390	193,5
129	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,Gln21,His35]-pramlintida	391	247,5
111	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg17,Ser21,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	393,5	569,5
133	N-épsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)-acetil]-[Glu14,His17,Ser21,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	416	142
118	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)-acetil]-[Glu14,His17,Ser21,His35]-pramlintida	434,5	277
157	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-pramlintida	465	547
141	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)-acetil]-[His17,Lys21,Ser28,His35]-pramlintida	482,5	889
116	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His32]-pramlintida	487	124
147	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)-acetil]-[Glu14,Lys21,Ser28,Arg29,His35]-pramlintida	540,5	229
63	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,Ser21,Glu35]-pramlintida	558,5	631,5

(continuación)			
Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE ₅₀ (pM)	Receptor de CTa humana CE ₅₀ (pM)
32	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17,His35]-pramlintida	603	543
144	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)-acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Ser28,His35]-pramlintida	625	347
110	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Ser21,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	921	349
119	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)-acetil]-[His1,Glu14,His17,Ser21,His35]-pramlintida	938	1076
132	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)-acetil]-[Glu14,Lys21,His35]-pramlintida	998,5	601
148	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)-acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	1031	319
33	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17,His29,His35]-pramlintida	1032,5	484
127	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)-acetil]-[Glu14,Lys21,Ser29,His35]-pramlintida	1093,5	480,5
158	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	1129	1188
138	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	1512	496,5
131	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)-acetil]-[Glu14,Lys21,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida	858	336
6	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29]-pramlintida	114,7	239,8
4	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Gln21,Gln22,Glu31,Gly35]-pramlintida	253,3	284,3
41	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Glu14,His17]-pramlintida	402	798,5
8	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Glu22,Ala25,Arg26,Ser28,Ser29]-pramlintida	126,5	278,5
39	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-[Gly1,Glu14,His17]-pramlintida	253	432,5
16	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Ser21,Ser22,Glu31,Glu35]-pramlintida	313	197,5
153	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	43	41
154	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg17,Pro37]-pramlintida	53	57
156	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	66	168

continuación)			
Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE ₅₀ (pM)	Receptor de CTa humana CE ₅₀ (pM)
23	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)-acetil]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ala19,Thr20,Gln21,Glu22,Leu23]-pramlintida	385	492
24	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Gly3,Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Glu31,Arg35]-pramlintida	1441,5	672

Como se demuestra en la sección de Ejemplos de esta memoria, los polipéptidos presentados anteriormente tienen un valor CE₅₀ 1800pM (picomolar) o menor.

5 En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen un valor CE₅₀ de calcitonina humana de 1500pM (picomolar) o menor.

10 En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen un valor CE₅₀ de calcitonina humana de 1200pM (picomolar) o menor.

En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen un valor CE₅₀ de calcitonina humana de 1000pM (picomolar) o menor.

15 En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen un valor CE₅₀ de calcitonina humana de 800pM (picomolar) o menor.

En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen un valor CE₅₀ de calcitonina humana de 600pM (picomolar) o menor.

20 En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen un valor CE₅₀ de calcitonina humana de 400pM (picomolar) o menor.

25 En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen un valor CE₅₀ de calcitonina humana de 200pM (picomolar) o menor.

En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen un valor CE₅₀ de calcitonina humana de 100pM (picomolar) o menor.

30 En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen un valor CE₅₀ de calcitonina humana de 80pM (picomolar) o menor.

En una realización, el CE₅₀ de calcitonina humana se mide en un ensayo que se presenta en esta memoria.

35 La Tabla 8 presenta una lista de compuestos que tienen un valor CE₅₀ del receptor de amilina humana de 1800pM (picomolar) o menor, una solubilidad de 150μM o mayor a pH7 y una estabilidad física de 25 horas o más en un ensayo de fibrillogénesis.

TABLA 8

Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)	Solubilidad a pH 7,0 (µM)	Tiempo de retardo ThT a pH 4.0 (h)
89	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[His1, Glu14, Arg17, Pro37]-pramlintida	25,5	>200	>45
90	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1, Glu14, Arg17, Pro37]-pramlintida	32,5	>200	>45
88	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1, Glu14, Arg17, Pro37]-pramlintida	36	>200	>45
73	N-épsilon25-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetil-amino]etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14, His17, Lys, 25]-pramlintida	38,5	155	>45
96	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1, Glu14, His17, Pro37]-pramlintida	43	>200	>45
46	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17]-pramlintida	46,9	169	27,9
101	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1, Glu14, His17, Pro37]-pramlintida	51,5	>200	>45
53	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, Arg17, Pro37]-pramlintida	53	>200	>45
91	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1, Glu14, His17, Pro37]-pramlintida	54	>200	29
130	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, Gln21, Pro37]-pramlintida	55,5	>200	>45
59	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, His35]-pramlintida	56	>200	>45
51	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14, Arg17]-pramlintida	61	>200	28,7
52	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, Pro37]-pramlintida	62	>200	>45
145	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Lys11, Glu14, His17, Pro37]-pramlintida	80,5	>200	>45
37	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetil-amino]etoxi}etoxi)acetil]-D-Arg-D-Arg-[Glu14, His17, Arg18]-pramlintida	83,2	198	>45

(continuación)				
Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE ₅₀ (pM)	Solubilidad a pH 7,0 (µM)	Tiempo de retardo ThT a pH 4.0 (h)
124	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1, Glu14, Arg17, Pro37]-pramlintida	89,5	>200	>45
170	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoil-amino)butiril]Glu14, Arg18, Ser21, Ser22, Ser28, Ser29, Asp31, Asp35, Pro37]-pramlintida	90	>200	>45
136	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, Gln21, Gln35, Pro37]-pramlintida	91	>200	>45
146	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, Thr21, Pro37]-pramlintida	91	>200	>45
84	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1, Glu14, His17, Pro37]-pramlintida	92,5	>200	25,6
135	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, Gln35, Pro37]-pramlintida	103	>200	>45
57	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, Arg17, His35]-pramlintida	111	>200	>45
58	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14, Arg17, His35]-pramlintida	116,5	>200	>45
137	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1, Glu14, His17, Gln21, Gln35, Pro37]-pramlintida	120,5	>200	29
113	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, Lys35]-pramlintida	134	>200	>45
87	N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, His35]-pramlintida	142	>200	25
38	N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetil-amino}etoxi}etoxi)acetil]-D-Arg-D-Arg-[Glu14, His17, Arg18, Ala21, Ser35]-pramlintida	148,8	>200	>45
117	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, Gln21, His35]-pramlintida	156	>200	>45
62	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14, Arg17, His35]-pramlintida	172	>200	30
74	N-épsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetil-amino}etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14, His17, Lys21, Glu35]-pramlintida	184	>200	>45

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)	Solubilidad a pH 7,0 (μm)	Tiempo de retardo ThT a pH 4.0 (h)
105	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	207,5	>200	26
9	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ser21,Ser22,Asp31,Asp35]-pramlintida	211,6	>200	>45
65	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His 35]-pramlintida	217	176	>45
161	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-pramlintida	232	>200	>45
150	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetil-amino]etoxi)etoxi)acetil-[Glu14,Arg18,Lys21,Ser28,Arg29,Arg35]-pramlintida	344	>200	>45
75	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17,His35]-pramlintida	365,5	>200	28
162	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	411	>200	>45
163	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro 37]-pramlintida	1059	>200	>45
164	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida	1713	>200	>45
83	N-épsilon17-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetil-amino]etoxi)etoxi)acetil-[Glu14,Lys17,Ser21,Glu35]-pramlintida	1748,5	>200	>45

5 En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen un valor CE₅₀ de amilina humana de 1800pM (picomolar) o menor, y una solubilidad mayor que 150μM a pH7, y una estabilidad física mayor que o igual a 25 horas en un ensayo de fibrilgénesis.

10 En una realización, el valor CE₅₀ de amilina humana, la solubilidad a pH7 y la estabilidad física se miden en ensayos que se presentan en esta memoria.

La Tabla 9 presenta una lista de compuestos que tienen un valor CE₅₀ del receptor de amilina humana de 1800pM (picomolar) o menor, una solubilidad de 200μM o mayor a pH7 y una estabilidad física de 45 horas o más en un ensayo de fibrilgénesis.

15

TABLA 9

Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE₅₀ (pM)	Solubilidad a pH 7,0 (µM)	Solubilidad a pH 7,5 (µM)	Tiempo de retardo a pH 4,0 (h)
89	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	25,5	>200	>200	>45
90	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	32,5	>200	>200	>45
88	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	36	>200	>200	>45
96	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	43	>200	>200	>45
101	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	51,5	>200	>200	>45
53	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	53	>200	>200	>45
130	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Pro37]-pramlintida	55,5	>200	>200	>45
59	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida	56	>200	>200	>45
52	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	62	>200	>200	>45
145	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Lys11,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida	80,5	>200	>200	>45
124	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida	89,5	>200	>200	>45
170	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-pramlintida	90	>200	>200	>45
136	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	91	>200	>200	>45
146	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-pramlintida	91	>200	>200	>45

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre	Receptor de amilina humana CE ₅₀ (pM)	Solubilidad a pH 7,0 (µM)	Solubilidad a pH 7,5 (µM)	Tiempo de retardo a pH 4,0 (h)
135	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-pramlintida	103	>200	>200	>45
57	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	111	>200	121	>45
58	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida	116,5	>200	>200	>45
113	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Lys35]-pramlintida	134	>200	188	>45
38	N-alfa-[2-(2-[2-(2-{2-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)-acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-D-Arg-D-Arg-[Glu14,His17,Arg18,Ala21,Ser35]-pramlintida	148,8	>200	>200	>45
117	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoil-amino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,His35]-pramlintida	156	>200	>200	>45
74	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-{2-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoil-amino)butiril-amino]-etoxi}-etoxi)acetil-amino]-etoxi)-etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Glu35]-pramlintida	184	>200	>200	>45
9	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoil-amino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ser21,Ser22,Asp3 1,Asp35]-pramlintida	211,6	>200	>200	>45
161	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoil-amino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-pramlintida	232	>200	>200	>45
150	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-{2-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoil-amino)butiril-amino]-etoxi}-etoxi)acetil-amino]-etoxi)-etoxi)acetil]-[Glu14,Arg18,Lys21,Ser28,Arg29,Arg35]-pramlintida	344	>200	>200	>45
162	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoil-amino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida	411	>200	>200	>45
163	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoil-amino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida	1059	>200	>200	>45
164	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoil-amino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln3 5,Pro37]-pramlintida	1713	>200	>200	>45
83	N-épsilon17-[2-(2-[2-(2-{2-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoil-amino)butiril-amino]-etoxi}-etoxi)acetil-amino]-etoxi)-etoxi)acetil]-[Glu14,Lys17,Ser21,Glu35]-pramlintida	1748,5	>200	>200	>45

En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen un valor CE₅₀ de amilina humana de 1800pM (picomolar) o menor, y una solubilidad mayor que 200µM a pH7, y una estabilidad física mayor que o igual a 45 horas en un ensayo de fibrillogénesis.

- 5 En una realización, el CE₅₀ de amilina humana, la solubilidad a pH7 y la estabilidad física se miden en ensayos que se presentan en esta memoria.

en un aspecto de la invención, los derivados de amilina se seleccionan del grupo constituido por:

- 10 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1, Glu14, His17, Arg18]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1, Glu8, Glu14, His17, Arg18]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1, Gly3, Glu14, His17, Arg18, Glu31, Gly35]-
pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
15 [des1, Gly3, Glu14, His17, Arg18, Gln21, Gln22, Glu31, Gly35]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1, Glu14, His17, Arg18]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
[His1, Glu14, His17, Arg18, Ala25, Pro26, Ser28, Ser29]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1, Glu14, His17, Arg18, Glu25, Ser28, Arg29]-
20 pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
[His1, Glu14, His17, Arg18, Glu22, Ala25, Arg26, Ser28, Ser29]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
[His1, Glu14, His17, Arg18, Ser21, Ser22, Asp31, Asp35]-pramlintida,
25 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1, Glu14, His17, Arg18, Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1, Glu14, His17]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1, Glu14, Arg17]-pramlintida,
N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-
carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi]etoxi]-
30 [Arg1, Glu14, His17, Arg18, Lys21]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1, Glu14, Arg18]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
[His1, Gly3, Glu14, His17, Arg18, Ser21, Ser22, Glu31, Glu35]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[His1, Glu14, His17]-pramlintida,
35 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1, Glu14, His17]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-
[His1, Glu14, His17, Ala25, Pro26, Ser28, Ser29]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1, Glu14]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1, Glu14, His17, Arg35]-pramlintida,
40 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1, Arg3, Glu14, His17]-pramlintida,
N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-
carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi]etoxi]-
[His1, Glu14, His17, Arg18, Ala19, Thr20, Gln21, Glu22, Leu23]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
45 [Glu1, Gly3, Glu14, Arg18, Ser21, Ser22, Ala25, Pro26, Ser28, Ser29, Glu31, Arg35]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Arg1, Glu14, His17]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14, His17]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1, Glu14, His17]-pramlintida,
50 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1, Glu14, His17]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1, Glu14, His17, Arg18]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1, Glu14, His17, His35]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1, His3, Glu14, His17, His35]-
pramlintida,
55 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1, His3, Glu14, His17, His29, His35]-
pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1, Glu14, His17, His29, His35]-
pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1, His3, Glu14, His17]-pramlintida,
60 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1, Glu14, His17, His29]-pramlintida,
N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-
carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi]etoxi]-D-Arg-D-Arg-
[Glu14, His17, Arg18]-pramlintida,
N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-
65 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi]etoxi]-D-Arg-D-Arg-
[Glu14, His17, Arg18, Ala21, Ser35]-pramlintida,

N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-[Gly1,Glu14,His17]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[His1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Glu14,His17]-pramlintida,
 5 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-[des1,Glu14,His17]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-[His1,Glu14,His17]-
 10 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17]-pramlintida,
 15 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]butiril]-
 [des1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
 20 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu10,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida,
 25 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida,
 30 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,Ser21,Glu35]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
 [Glu14,His17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
 35 [Glu14,Arg17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida,
 40 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida,
 N-épsilon25-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14,Ser21,Lys25]-
 pramlintida,
 45 N-épsilon25-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys25]-
 pramlintida,
 N-épsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-
 50 [Glu14,His17,Lys21,Glu35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg18,His35]-pramlintida,
 55 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg18]-pramlintida,
 N-épsilon17-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14,Lys17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-
 60 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-
 pramlintida,
 N-épsilon17-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-
 [Glu14,Lys17,Ser21,Glu35]-pramlintida,
 65 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Ser-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,

N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu 14, Pro37]-pramlintida,
 N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1, Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[His1, Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
 5 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1, Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1, Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[His1, Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His35]-pramlintida,
 N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 10 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1, Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1, Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,His35]-pramlintida,
 15 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1, Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1, Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1, Glu14,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1, Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
 20 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1, Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Ser1, Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Ser1, Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1, Glu14,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1, Glu14,Pro37]-pramlintida,
 25 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1, Glu14,Ser21,Ser28,Ser29,His35]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1, Glu14,Arg17,Ser21,Ser28,Ser29,His35]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg35]-pramlintida,
 30 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Lys35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His36]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His34]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His32]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,His35]-pramlintida,
 35 N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-
 [Glu14,His17,Ser21,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-
 40 [His1, Glu14,His17,Ser21,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-D-Arg-D-Arg-
 [Orn1, Glu14,His17,Arg18]-pramlintida,
 N-alfa-(19-carboxinonadecanoil)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Pro37]-pramlintida,
 45 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu 1, Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1, Glu14,His17,Pro37]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1, Glu14,Arg17,Pro37]-
 pramlintida,
 50 N-alfa-(19-carboxinonadecanoil)-Glu-Glu-Arg-[Glu1, Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
 N-épsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Lys25]-pramlintida,
 N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-
 55 [Glu14,Lys21,Ser29,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Asp21,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,Gln21,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Pro37]-pramlintida,
 N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-
 60 [Glu14,Lys21,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
 N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Lys21,His35]-
 pramlintida,

N-épsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-
 [Glu14,His17,Ser21,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
 5 N-épsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-
 [His17,His21,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida,
 10 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida,
 N-épsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-
 15 [His17,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
 N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-
 [His17,Lys21,Ser28,His35]-pramlintida,
 N-épsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-
 20 [Glu14,His17,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg18,Pro37]-pramlintida,
 N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-
 25 [Glu14,His17,Lys21,Ser28,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Lys11,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-pramlintida,
 N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-
 30 [Glu14,Lys21,Ser28,Arg29,His35]-pramlintida,
 N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-
 [Glu14,His17,Lys21,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
 N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Arg-[Glu14,Arg17,His35,Pro37]-
 35 pramlintida,
 N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-
 [Glu14,Arg18,Lys21,Ser28,Arg29,Arg35]-pramlintida,
 N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
 40 [Glu14,His17,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-
 45 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-
 50 [Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-
 [Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-
 [Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida,
 55 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-
 [Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-
 60 [Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-
 [Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-
 pramlintida,
 65 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
 [Glu14,Arg18,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-pramlintida,

N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Glu21,Pro37]-pramlintida,
 5 N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Ala21,Pro37]-pramlintida,
 10 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Ser21,Ser22,Pro23,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-pramlintida,
 15 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Asp21,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Asp35,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Asp31,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Asp22,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Asp3,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
 20 N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Ala21,His35,Pro37]-pramlintida.

Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene un perfil farmacocinético prolongado comparado con la pramlintida como se mide por el Ensayo (IX) que se describe en la sección Ensayos

Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene un valor $T_{1/2}$ en plasma de al menos 30 horas.

Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene un valor $T_{1/2}$ en plasma de al menos 40 horas.

Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene un valor $T_{1/2}$ en plasma de al menos 50 horas.

Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene un valor $T_{1/2}$ en plasma de al menos 60 horas.

Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene un valor $T_{1/2}$ en plasma de al menos 70 horas.

Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene un valor $T_{1/2}$ en plasma de al menos 75 horas.

Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene un valor $T_{1/2}$ en plasma de al menos 80 horas.

Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene un valor $T_{1/2}$ en plasma de al menos 85 horas.

Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene un valor $T_{1/2}$ en plasma de al menos 90 horas.

Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene un valor $T_{1/2}$ en plasma de al menos 95 horas.

Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene un valor $T_{1/2}$ en plasma de al menos 100 horas.

PROCESO

La producción de polipéptidos tales como amilina o sus análogos es bien conocida en la técnica. Así, los polipéptidos de la invención pueden producirse por síntesis de polipéptidos clásica, v.g., síntesis de polipéptidos en fase sólida utilizando química de t-Boc o Fmoc u otras técnicas bien establecidas, véase por ejemplo Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999. Los polipéptidos pueden producirse también por un método que comprende cultivar una célula hospedadora que contiene una secuencia de DNA que codifica el polipéptido y es capaz de expresar el polipéptido en un medio nutriente adecuado en condiciones que permiten la expresión del polipéptido. Para polipéptidos que comprenden residuos de aminoácido no naturales, la célula recombinante debería modificarse de tal manera que los aminoácidos no naturales se incorporen en el polipéptido, por ejemplo, mediante el uso de mutantes de t RNA.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

En un aspecto, la invención concierne a una composición farmacéutica que comprende un polipéptido conforme a la invención, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son adecuadas para administración parenteral.

En una realización, el polipéptido está presente en la formulación a una concentración que va desde aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml. En otro aspecto, el polipéptido está presente en la formulación a una concentración que va desde aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml.

5 En otra realización, la formulación tiene un pH que va desde 2,0 a 10,0. En otra realización, la formulación tiene un pH que va desde 2,0 a 7,0. En otra realización, la formulación tiene un pH que va desde 2,5 a 4,5. En otra realización, la formulación tiene un pH que va desde 3,5 a 4,5.

10 Las composiciones farmacéuticas que contienen un polipéptido conforme a la presente invención se pueden preparar por técnicas convencionales, por ejemplo, como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985 o en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, edición 19ª, 1995.

15 La formulación puede comprender además un sistema tampón, conservante(s), agente(s) de isotonicidad, agente(s) quelantes, estabilizadores y/o surfactantes. El uso de tales excipientes en composiciones farmacéuticas es bien conocido por las personas expertas. Por comodidad se hace referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, edición 19ª, 1995.

20 En una realización, la formulación farmacéutica es una formulación acuosa, es decir que la formulación comprende agua. Una formulación de este tipo es típicamente una solución o una suspensión. En una realización adicional de la invención, la formulación farmacéutica es una solución acuosa.

25 El término "**formulación acuosa**" se define como una formulación que comprende al menos 50% peso/peso de agua.

Análogamente, el término "**solución acuosa**" se define como una solución que comprende al menos 50% peso/peso de agua, y el término "**suspensión acuosa**" se define como una suspensión que comprende al menos 50% peso/peso de agua.

30 En otra realización, la formulación farmacéutica es una formulación liofilizada, a la cual el médico o el paciente añade disolventes y/o diluyentes antes de su utilización. En otra realización, la formulación farmacéutica es una formulación secada (por ejemplo, liofilizada o secada por pulverización) lista para utilización sin disolución previa alguna.

35 Por "**forma secada**" se entiende que la composición o formulación farmacéutica líquida se seca, sea mediante deshidratación por congelación (es decir, liofilización; véase, por ejemplo, Williams y Polli (1984) J. Parenteral Sci. Technol. 38:48-59), secado por pulverización (véase Masters (1991) en Spray-Drying Handbook (edición 5ª; Longman Scientific y Technical, Essex, U.K.), pp. 491-676; Broadhead et al. (1992) Drug Devel. Ind. Pharm. 18:1169-1206; y Mumenthaler et al. (1994) Pharm. Res. 11:12-20), o secado con aire (Carpenter y Crowe (1988) Cryobiology 25:459-470; y Roser (1991) Biopharm. 4:47-53).

45 En una realización adicional de la invención, el tampón se selecciona del grupo constituido por acetato, carbonato, citrato, glicilglicina, histidina, glicina, lisina, arginina, dihidrogenofosfato, hidrogenofosfato, fosfato, y tris(hidroximetil)-aminometano, bicina, tricina, ácido málico, ácido láctico, succinato, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido aspártico, o mezclas de los mismos. Cada uno de estos tampones específicos constituye una realización alternativa de la invención.

50 En otra realización de la invención, la formulación comprende además un conservante farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional de la invención, la formulación comprende además un agente isotónico, por ejemplo, propilenglicol, manitol o glicerol. En una realización adicional de la invención, la formulación comprende además un agente quelante.

55 En otra realización de la invención, la formulación comprende adicionalmente un estabilizador. El uso de un estabilizador en composiciones farmacéuticas es bien conocido por las personas expertas. Por comodidad, se hace referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, edición 19ª, 1995.

60 La formación de agregados por un polipéptido durante el almacenamiento de una composición farmacéutica líquida puede afectar desfavorablemente a la actividad biológica de dicho polipéptido, dando como resultado pérdida de la eficacia terapéutica de la composición farmacéutica. Adicionalmente, la formación de agregados puede causar otros problemas tales como obstrucción de tuberías, membranas, o bombas cuando la composición farmacéutica que contiene el polipéptido se administra utilizando un sistema de infusión.

65 Las composiciones de la invención son composiciones farmacéuticas líquidas estabilizadas cuyos componentes terapéuticamente activos incluyen un polipéptido que exhibe posiblemente formación de agregados durante el almacenamiento en formulaciones farmacéuticas líquidas.

Por “**formación de agregados**” se entiende una interacción física entre las moléculas de polipéptido que da como resultado formación de oligómeros, que pueden permanecer solubles, o grandes agregados visibles que precipitan de la solución.

5 Por “**durante el almacenamiento**” se entiende una composición o formulación farmacéutica líquida que una vez preparada, no se administra inmediatamente a un individuo. En lugar de ello, después de la preparación, se envasa para almacenamiento, sea en forma líquida, en estado congelado, o en una forma secada para reconstitución más tarde en una forma líquida u otra forma adecuada para administración a un individuo.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además una cantidad de una base de aminoácido suficiente para reducir la formación de agregados por el polipéptido durante el almacenamiento de la composición.

15 Por “**base de aminoácido**” se entiende un aminoácido o una combinación de aminoácidos, donde cualquier aminoácido dado está presente en su forma de base libre o en su forma de sal. En el caso de utilizarse una combinación de aminoácidos, todos los aminoácidos pueden estar presentes en sus formas de base libre, pueden estar presentes todos en sus formas de sal, o algunos pueden estar presentes en sus formas de base libre en tanto que otros están presentes en sus formas de sal. En una realización, los aminoácidos utilizados en la preparación de las composiciones de la invención son aquéllos que llevan una cadena lateral cargada, tales como arginina, lisina, ácido aspártico, y ácido glutámico. En las composiciones farmacológicas de la invención puede estar presente cualquier estereoisómero (es decir, L, D, o una mezcla de los mismos) de un aminoácido particular (por ejemplo, metionina, histidina, imidazol, arginina, lisina, isoleucina, ácido aspártico, triptófano, treonina y mezclas de los mismos) o combinaciones de estos estereoisómeros, con tal que el aminoácido particular esté presente en su forma de base libre o su forma de sal. En una realización, se utiliza el estereoisómero L. Las composiciones de la invención pueden formularse también con derivados de estos aminoácidos. Derivados de arginina adecuados incluyen, por ejemplo, aminoguanidina, ornitina y N-monoetil-L-arginina, derivados de metionina adecuados incluyen etionina y butionina, y derivados de cisteína adecuados incluyen S-metil-L-cisteína. Como en el caso de los otros aminoácidos, los derivados de aminoácidos se incorporan en las composiciones en su forma de base libre o su forma de sal. En otra realización de la invención, los aminoácidos o derivados de aminoácidos se utilizan en una concentración que es suficiente para prevenir o retardar la agregación de la proteína.

En otra realización de la invención, la formulación comprende además un surfactante. En otra realización de la invención, la formulación comprende además inhibidores de proteasas. El uso de un inhibidor de proteasas es particularmente útil en composiciones farmacéuticas que comprenden zimógenos de proteasas a fin de inhibir la autocatálisis.

Es posible que puedan estar presentes otros ingredientes en la formulación farmacéutica de polipéptidos de la presente invención. Tales ingredientes adicionales pueden incluir agentes humectantes, emulsionantes, antioxidantes, agentes de aumento de volumen, modificadores de la tonicidad, agentes quelantes, iones metálicos, vehículos oleaginosos, proteínas (por ejemplo, seroalbúmina humana, gelatina o proteínas) y un ion dipolar (por ejemplo, un aminoácido tal como betaína, taurina, arginina, glicina, lisina e histidina). Por supuesto, tales ingredientes adicionales no deberían afectar desfavorablemente a la estabilidad global de la formulación farmacéutica de la presente invención.

45 Las composiciones farmacéuticas que contienen un polipéptido conforme a la presente invención pueden administrarse a un paciente que precisa dicho tratamiento en varios sitios, por ejemplo, en sitios locales, por ejemplo, la piel y sitios mucosales, en sitios que salvan en derivación la absorción, por ejemplo, la administración en una arteria, en una vena, en el corazón, y en sitios que implican absorción, por ejemplo, administración en la piel, bajo la piel, en un músculo o en el abdomen.

50 La administración de las composiciones farmacéuticas conforme a la invención puede realizarse por varias rutas de administración, por ejemplo, lingual, sublingual, bucal, en la boca, oral, en el estómago e intestino, nasal, pulmonar, por ejemplo, a través de los bronquiolos y alvéolos o una combinación de las mismas, epidérmica, dérmica, transdérmica, vaginal, rectal, ocular, por ejemplo a través de la conjuntiva, ureteral, y parenteral a los pacientes que necesitan un tratamiento de este tipo.

60 Las composiciones de la presente invención se pueden administrar en varias formas de dosificación, por ejemplo, como soluciones, suspensiones, emulsiones, microemulsiones, emulsión múltiple, espumas, pomadas, pastas, emplastos, ungüentos, tabletas, tabletas recubiertas, lavados, cápsulas, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda, supositorios, cápsulas rectales, gotas, geles, sprays, polvo, aerosoles, inhalantes, gotas oftálmicas, ungüentos oftálmicos, lavados oftálmicos, pesarios vaginales, anillos vaginales, ungüentos vaginales, solución inyectable, soluciones de transformación in situ, por ejemplo gelificación in situ, deposición in situ, precipitación in situ, cristalización in situ, solución de infusión, e implantes.

65 Las composiciones de la invención pueden incorporarse adicionalmente, o unirse a, por ejemplo por interacciones covalentes, hidrófobas y electrostáticas, un vehículo de fármaco, sistema de suministro de fármacos y sistema

avanzado de suministro de fármacos a fin de mejorar adicionalmente la estabilidad del derivado de un análogo de amilina del mismo, aumentar la biodisponibilidad, aumentar la solubilidad, disminuir los efectos adversos, conseguir cronoterapia bien conocida por los expertos en la técnica, y aumentar el acatamiento del paciente o cualquier combinación de estas propiedades.

Las composiciones de la presente invención son útiles en la formulación de sólidos, semisólidos, polvo y soluciones para administración pulmonar del derivado de un análogo de amilina, utilizando, por ejemplo, un inhalador de dosis medidas, inhalador de polvo seco y un nebulizador, siendo todos ellos dispositivos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Las composiciones de la presente invención son útiles en la formulación de sistemas de suministro de fármacos controlado, sostenido, prolongado, retardado, y de liberación lenta.

La administración parenteral puede realizarse por inyección subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intravenosa por medio de una jeringuilla, opcionalmente una jeringuilla tipo pluma. Alternativamente, la administración parenteral puede realizarse por medio de una bomba de infusión. Una opción adicional es una composición que puede ser una solución o suspensión para la administración del derivado de un análogo de amilina en la forma de un spray nasal o pulmonar. Como otra opción adicional, las composiciones farmacéuticas que contienen el polipéptido de la invención pueden adaptarse también para administración transdérmica, por ejemplo, por inyección sin aguja, o a partir de un parche, opcionalmente un parche iontoforético, o administración transmucosal, por ejemplo, bucal.

El polipéptido de la invención puede administrarse por la ruta pulmonar en un vehículo, como una solución, suspensión o polvo seco utilizando cualquiera de los tipos conocidos de dispositivos adecuados para suministro pulmonar de fármacos. Ejemplos de éstos comprenden, pero sin carácter limitante, los tres tipos generales de generación de aerosoles para suministro pulmonar de fármacos, y pueden incluir nebulizadores de chorro o ultrasónicos, inhaladores de dosis medidas, o inhaladores de polvo seco (cf. Yu J, Chien YW. Pulmonary drug delivery: Physiologic and mechanistic aspects. Crit Rev Ther Drug Carr Sys 14(4) (1997) 395-453).

En una realización de la invención, la formulación farmacéutica que comprende el polipéptido de la invención es estable durante más de 6 semanas de uso y durante más de 3 años de almacenamiento.

En otra realización de la invención, la formulación farmacéutica que comprende el polipéptido de la invención es estable durante más de 4 semanas de uso y durante más de 3 años de almacenamiento.

En otra realización de la invención, la formulación farmacéutica que comprende el derivado de un análogo de amilina es estable durante más de 4 semanas de uso y durante más de dos años de almacenamiento.

En otra realización de la invención, la formulación farmacéutica que comprende el derivado de un análogo de amilina es estable durante más de dos semanas de uso y durante más de dos años de almacenamiento.

En un aspecto, un proceso para preparación de una composición farmacéutica que comprende el derivado conforme a la invención comprende mezclar un derivado conforme a la invención con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

En un aspecto, el polipéptido conforme a la invención puede utilizarse como medicamento.

En un aspecto, el polipéptido conforme a la invención puede utilizarse como un medicamento para el tratamiento o la prevención de hiperglucemia, diabetes tipo 2, tolerancia deteriorada a la glucosa, diabetes tipo 1, obesidad, hipertensión, síndrome X, dislipidemia, trastornos cognitivos, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria y otros trastornos cardiovasculares, ictus, síndrome inflamatorio intestinal, dispepsia y úlceras gástricas.

En un aspecto, el polipéptido es para uso en el retardo o la prevención de la progresión de la enfermedad en la diabetes tipo 2.

En un aspecto, el polipéptido conforme a la invención puede utilizarse como medicamento para el tratamiento o la prevención de la obesidad.

En un aspecto, el péptido conforme a la invención puede utilizarse como medicamento para el tratamiento o la prevención de hipercalcemia, osteoporosis u ostitis deformans. En un aspecto, el polipéptido puede utilizarse como medicamento para reducción del peso corporal. En un aspecto, el polipéptido puede utilizarse como medicamento para el tratamiento o la prevención de la obesidad, o como medicamento para prevención del aumento de peso corporal. En un aspecto, el polipéptido puede utilizarse como medicamento para la modificación de la ingesta de alimento, tal como reducción de la ingesta de alimento.

En un aspecto, el medicamento puede utilizarse en la disminución de la ingesta de alimento, disminución de la apoptosis de las células β , aumento de la función de las células β y de la masa de células β , y/o para el restablecimiento de la sensibilidad de la glucosa a las células β .

En un aspecto, el polipéptido conforme a la invención puede utilizarse para la preparación de un medicamento.

En un aspecto, el polipéptido puede utilizarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de hiperglucemia, diabetes tipo 2, tolerancia deteriorada a la glucosa, diabetes tipo 1, obesidad, hipertensión, síndrome X, dislipidemia, trastornos cognitivos, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria y otros trastornos cardiovasculares, ictus, síndrome inflamatorio intestinal, dispepsia y úlceras gástricas.

En un aspecto, el polipéptido puede utilizarse para la preparación de un medicamento para el retardo o la prevención de la progresión de la enfermedad en la diabetes tipo 2.

En un aspecto, el polipéptido puede utilizarse para la preparación de un medicamento para disminución de la ingesta de alimento, disminución de la apoptosis de las células β , aumento de la función de las células β y de la masa de células β , y/o para el restablecimiento de la sensibilidad de la glucosa a las células β .

El tratamiento con un polipéptido conforme a la presente invención puede combinarse también con una segunda o más sustancias farmacológicamente activas, por ejemplo, seleccionadas de agentes antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes reguladores del apetito, agentes antihipertensivos, agentes para tratamiento y/o la prevención de complicaciones resultantes de o asociadas con la diabetes y agentes para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones y trastornos resultantes de o asociadas con la obesidad. Ejemplos de estas sustancias farmacológicamente activas son: insulina, derivados de insulina, análogos de insulina, GLP-1, derivados de GLP-1, análogos de GLP-1, derivados de oxintomodulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagón, inhibidores de DPP-IV (dipeptidilpeptidasa), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la absorción de glucosa, compuestos modificadores del metabolismo de los lípidos tales como agentes antihiperlipidémicos como inhibidores de la HMG CoA (estatinas), compuestos reductores de la ingesta de alimento, agonistas de RXR y agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β ; colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol, dextrotiroxina, neteglinida, repaglinida; β -bloqueantes tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de ACE (enzima convertidora de las angiotensinas) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, alatriopril, quinapril y ramipril, bloqueantes de los canales de calcio tales como nifedipino, felodipino, nicardipino, isradipino, diltiazem y verapamil, y α -bloqueantes tales como doxazosin, urapidil, prazosin y terazosin; agonistas de CART (transcriptor regulado por cocaína-anfetamina), antagonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas de MC4 (melanocortina 4), antagonistas de orexina, agonistas de TNF (factor de necrosis de tumores), agonistas de CRF (factor liberador de corticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de fijación del factor liberador de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas β 3, agonistas de MSH (hormona estimulante de los melanocitos), antagonistas de MCH (hormona de concentración de los melanocitos), agonistas de CCK (colecistoquinina), inhibidores de la reabsorción de serotonina, inhibidores de la reabsorción de serotonina y noradrenalina, compuestos mixtos de serotonina y noradrenérgicos, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento, compuestos liberadores de hormona del crecimiento, agonistas de TRH (hormona liberadora de tirotropina), moduladores de UCP 2 ó 3 (proteína de desacoplamiento 2 ó 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de RXR (receptor X de retinoides), β -agonistas de TR; antagonistas H3 de histamina, gastrina y análogos de gastrina.

Debe entenderse que se considera que cualquier combinación adecuada de los polipéptidos conforme a la invención con uno o más de los compuestos arriba mencionados y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales están dentro del alcance de la presente invención.

Los párrafos numerados siguientes definen aspectos preferidos de la presente invención.

1. Un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2 en donde: dicho análogo comprende un residuo de aminoácido en posición 17 que es His o Arg y/o un residuo de aminoácido en posición 35 que es His o Arg o Lys o Asp o Glu; y opcionalmente un residuo prolina en posición 37 y/o un residuo ácido glutámico en posición 14; en donde la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo corresponde a la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ id No: 2; y opcionalmente el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus residuos de aminoácido.
2. El polipéptido conforme al párrafo anterior que comprende una amida C-terminal.
3. El polipéptido conforme al párrafo 2, en donde la amida C-terminal es de fórmula (II):



en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H y alquilo. Preferiblemente R^1 y R^2 son ambos H.

4. El polipéptido conforme al párrafo 3 en donde R^1 y R^2 son ambos H.

5. El polipéptido conforme a uno cualquiera de los párrafos anteriores en donde al menos un sustituyente está unido a uno de los residuos de aminoácido.

6. El polipéptido conforme al párrafo 5 en donde el sustituyente se selecciona de un grupo hidrocarbilo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno.

7. El polipéptido conforme a uno cualquiera de los párrafos 5 y 6, en donde el grupo sustituyente es de fórmula (II):



en donde

L es un enlazador;

$n = 0$ ó 1

Y es un resto de fijación de albúmina.

8. El polipéptido conforme al párrafo 7, en donde el resto de fijación de albúmina es un grupo acilo seleccionado de:

(a) $CH_3(CH_2)_rCO-$, en donde r es un número entero de 12 a 20;

(b) $HOOC(CH_2)_sCO-$, en donde s es un número entero de 12 a 22 o s es un número entero de 12 a 18, o s es 16 a 18 o preferiblemente s es 18.

9. El polipéptido conforme a uno cualquiera de los párrafos anteriores en donde el enlazador se selecciona

del grupo constituido por γ Glu, γ Glu- γ Glu, γ Glu- γ Glu- γ Glu, γ Glu- γ Glu- γ Glu- γ Glu, Glu, Glu-Glu, Glu- γ Glu, Glu-Arg, Glu-Glu-Arg, His, His-His, His- γ Glu, His-His- γ Glu, Gly, Gly- γ Glu, Ser, Ser- γ Glu, D-Arg-D-Arg, Arg, Arg-Arg, Arg-Arg- γ Glu, Ser-Ser, Gly-Ser-Ser, Ser-Ser, Gly-Ser-Ser- γ Glu, Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly y Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly- γ Glu, γ Glu-OEG, γ Glu-OEG-OEG y OEG, seleccionándose preferiblemente el enlazador de γ Glu, γ Glu- γ Glu, γ Glu-OEG, γ Glu-OEG-OEG y OEG, y siendo más preferiblemente el enlazador γ Glu.

10. El polipéptido conforme a cualquier párrafo anterior, en donde el grupo sustituyente se selecciona de los grupos presentados en la Tabla 1 (presentada anteriormente).

11. El polipéptido conforme a cualquier párrafo anterior, en donde un sustituyente está unido al grupo alfa-amino del residuo de aminoácido N-terminal o a un residuo Lys.

12. El polipéptido conforme a cualquier párrafo anterior, en donde un sustituyente está unido al residuo de aminoácido en la posición 1 solamente.

13. El polipéptido conforme a cualesquiera párrafos anteriores seleccionado del grupo constituido por cualquiera de los polipéptidos presentados en la Tabla 2 (presentada anteriormente); o del grupo constituido por cualquiera de los polipéptidos presentados en la Tabla 3 (presentada anteriormente); o del grupo constituido por cualquiera de los polipéptidos presentados en la Tabla 4 (presentada anteriormente); o del grupo constituido por cualquiera de los polipéptidos presentados en la Tabla 5 de (presentada anteriormente); o del grupo constituido por cualquiera de los polipéptidos presentados en la Tabla 6 (presentada anteriormente); o del grupo constituido por cualquiera de los polipéptidos presentados en la Tabla 7 (presentada anteriormente); o del grupo constituido por cualquiera de los polipéptidos presentados en la Tabla 8 (presentada anteriormente); o del grupo constituido por cualquiera de los polipéptidos presentados en la Tabla 9 (presentada anteriormente); o del grupo constituido por cualquiera de los polipéptidos presentados en la Tabla 10 (presentada más adelante); o del grupo constituido por cualquiera de los polipéptidos presentados en la Tabla 11 (presentada más adelante); o del grupo constituido por cualquiera de los polipéptidos presentados en la Tabla 12 (presentada más adelante); o del grupo constituido por cualquiera de los polipéptidos presentados en la Tabla 13 (presentada más adelante); o del grupo constituido por cualquiera de los polipéptidos presentados en la Tabla 14 (presentada más adelante);

o del grupo constituido por cualquiera de los polipéptidos presentados en la Tabla 15 (presentada más adelante).

14. El polipéptido conforme a cualesquiera párrafos anteriores seleccionado del grupo constituido por cualquiera de los polipéptidos presentados en la Tabla 8 (presentada anteriormente).

15. El polipéptido conforme a cualesquiera párrafos anteriores seleccionado del grupo constituido por cualquiera de los polipéptidos presentados en la Tabla 9 (presentada anteriormente).

16. El polipéptido conforme a cualquier párrafo anterior, en donde el polipéptido es:

N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida [ejemplo 53]

17. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido conforme a cualquiera de los párrafos anteriores y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. La composición farmacéutica conforme al párrafo 17, que es adecuada para administración parenteral.

19. Un proceso para preparación de una composición farmacéutica conforme al párrafo 17 o el párrafo 18, que comprende mezclar un polipéptido conforme a cualquier párrafo anterior con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20. Un polipéptido conforme a cualquiera de los párrafos anteriores para uso como medicamento.

21. Un polipéptido conforme a uno cualquiera de los párrafos anteriores para uso el tratamiento o la prevención de hiperglucemia, diabetes tipo 2, tolerancia deteriorada a la glucosa, diabetes tipo 1, obesidad, hipertensión, síndrome X, dislipidemia, trastornos cognitivos, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria y otros trastornos cardiovasculares, ictus, síndrome inflamatorio intestinal, dispepsia y úlceras gástricas.

22. Un polipéptido conforme a uno cualquiera de los párrafos anteriores para uso en el retardo o la prevención de la progresión de la enfermedad en la diabetes tipo 2.

23. Un polipéptido conforme a uno cualquiera de los párrafos anteriores para uso en la prevención o el tratamiento de la obesidad.

24. Un polipéptido conforme a uno cualquiera de los párrafos anteriores para uso en la disminución de la ingesta de alimento, disminución de la apoptosis de las células β , aumento de la función de las células β y de la masa de células β , y/o para el restablecimiento de la sensibilidad de la glucosa a las células β .

25. Un polipéptido conforme uno cualquiera de los párrafos anteriores, para uso en el tratamiento o la prevención de hipercalcemia, osteoporosis u ostitis deformans.

26. Un método de tratamiento o prevención de hiperglucemia, diabetes tipo 2, tolerancia deteriorada a la glucosa, diabetes tipo 1, obesidad, hipertensión, síndrome X, dislipidemia, trastornos cognitivos, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria y otros trastornos cardiovasculares, ictus, síndrome inflamatorio intestinal, dispepsia y úlceras gástricas, por administración de un polipéptido conforme a cualquiera de los párrafos anteriores a un animal.

27. Un método de retardo o prevención de la progresión de la enfermedad en la diabetes tipo 2 por administración de un polipéptido conforme a cualquiera de los párrafos anteriores a un animal.

28. Un método de disminución de la ingesta de alimento, disminución de la apoptosis de las células β , aumento de la función de las células β y de la masa de células β , y/o para el restablecimiento de la sensibilidad de la glucosa a las células β por administración de un polipéptido conforme a cualquiera de los párrafos anteriores a un animal.

29. Un método de tratamiento o prevención de hipercalcemia, osteoporosis u ostitis deformans por administración de un polipéptido conforme a cualquiera de los párrafos anteriores a un animal.

30. El polipéptido conforme a uno cualquiera de los párrafos anteriores en donde dicho polipéptido tiene un valor CE_{50} en el receptor de amilina humana de aproximadamente 1800 pM o menor.

31. El polipéptido conforme a uno cualquiera de los párrafos anteriores en donde dicho polipéptido tiene un

valor CE_{50} en el receptor de calcitonina humana de aproximadamente 1800 pM o menor.

La invención se resumirá ulteriormente en los párrafos adicionales siguientes:

- 5 1. Un derivado de amilina, que es un análogo de amilina que tiene hasta 10 modificaciones de residuos de aminoácido comparado con SEQ ID No: 2 y que tiene un sustituyente unido al grupo alfa-amino del residuo de aminoácido N-terminal o a un residuo Lys en el análogo de amilina, en donde dicho sustituyente comprende un resto de fijación de albúmina y en donde
10 a. el residuo de aminoácido en posición 14 del análogo de amilina es Glu o
b. el residuo de aminoácido en posición 35 del análogo de amilina es His, Arg, Lys, Asp o Glu o
c. el residuo de aminoácido en posición 37 del análogo de amilina es Pro.
- 15 2. Un derivado conforme al párrafo 1, en donde el residuo de aminoácido en posición 14 es Glu.
3. Un derivado conforme a los párrafos 1-2, en donde
20 a. el residuo de aminoácido en posición 14 es Glu y el aminoácido en posición 35 es His, Arg, Lys, Asp o Glu o
b. el residuo de aminoácido en posición 14 es Glu y el aminoácido en posición 37 es Pro
- 25 4. Un derivado conforme a los párrafos 1-3, en donde
a. el residuo de aminoácido en posición 14 es Glu y el aminoácido en posición 35 es His.
5. Un derivado conforme a los párrafos 1-4, en donde el residuo de aminoácido en posición 17 es His.
- 30 6. Un derivado conforme a los párrafos 1-5, en donde el análogo de amilina comprende 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituciones.
7. Un derivado conforme a los párrafos 1-6 en donde el aminoácido en posición 1 del análogo de amilina está sustituido o está delecionado.
- 35 8. Un derivado conforme a los párrafos 1-7 en donde el aminoácido en posición 1 se selecciona del grupo constituido por Lys, Glu, Arg, Ala, Ser, Cys, Gly y His.
- 40 9. Un derivado conforme a los párrafos 1-8, en donde el sustituyente comprende un enlazador.
10. Un derivado conforme a los párrafos 1-9, en donde el enlazador comprende 1-10 aminoácidos que están
45 unidos al grupo alfa-amino del residuo de aminoácido N-terminal o a un residuo Lys en el análogo de amilina.
11. Un derivado conforme al párrafo 10, en donde los aminoácidos se seleccionan del grupo constituido por γ Glu, γ Glu- γ Glu, γ Glu- γ Glu- γ Glu, γ Glu- γ Glu- γ Glu- γ Glu, Glu, Glu-Glu, Glu- γ Glu, Glu-Arg, Glu-Glu-Arg, His, His-His, His- γ Glu, His-His- γ Glu, Gly, Gly- γ Glu, Ser, Ser- γ Glu, D-Arg-D-Arg, Arg, Arg-Arg, Arg-Arg- γ Glu, Ser-Ser, -Gly-Ser-Ser, Ser-Ser, -Gly-Ser-Ser- γ Glu, Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly y Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly- γ Glu.
- 50 12. Un derivado conforme a los párrafos 1-11, en donde el enlazador comprende $-C(O)-(CH_2)_l-O-[CH_2CH_2-O]_{m-1}-(CH_2)_p-[NHC(O)-(CH_2)_n-O]_{m-1}-(CH_2)_q-NH-$ en donde l, m, n, y p son independientemente
55 7, y q es 0-5.
13. Un derivado conforme a los párrafos 1-12, en donde el enlazador se selecciona del grupo constituido por $-C(O)-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-NH-$ o $-C(O)-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-[NHC(O)-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2]_1-NH-$ y $-C(O)-(CH_2)_2-O-[CH_2CH_2-O]_7-(CH_2)_2-NH-$.
- 60 14. Un derivado conforme a los párrafos 1-13, en donde el enlazador se selecciona del grupo constituido por γ Glu-C(O)- $CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-[NHC(O)-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2]_1-NH-$ y Arg-Arg- γ Glu-C(O)- $CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-[NHC(O)-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2]_1-NH-$.
- 65 15. Un derivado conforme a cualquiera de los párrafos 1-14, en donde el residuo de fijación de albúmina es

un grupo acilo seleccionado del grupo que comprende $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_s\text{CO}-$, en donde s es un número entero de 14 a 20, por ejemplo 16 ó 18.

16. Un derivado conforme a los párrafos 1-15, en donde el derivado comprende un enlazador γGlu unido al terminal-N del análogo de amilina y $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}$ o $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$ como el residuo de fijación de albúmina y donde la secuencia del análogo de amilina comprende:

- a. Glu en posición 14
- b. His o Arg en posición 17
- c. His en posición 35 o Pro en posición 37,

17. Un derivado conforme al párrafo 1, donde el análogo de amilina comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula 1:

Xaa₁-Cys- Xaa₃-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala- Glu-Phe-Leu- Xaa₁₇-Xaa₁₈-Ser-Ser-
Xaa₂₁- Xaa₂₂- Phe- Gly- Pro- Xaa₂₆-Leu-Pro-Pro-Thr- Xaa₃₁-Val-Gly-Ser- Xaa₃₅-Thr- Xaa₃₇ Fórmula (1)
(SEQ ID No:3)

en donde

Xaa₁ está delecionado o se selecciona independientemente de Ala, Cys, Glu, Gly, His, Arg, Ser y Lys;
Xaa₃ se selecciona independientemente de Gly, His, Arg, Ser y Asn;
Xaa₁₇ se selecciona independientemente de His, Arg, Lys y Val;
Xaa₁₈ se selecciona independientemente de Arg, Lys y His;
Xaa₂₁ se selecciona independientemente de Ala, Lys, Gln, Ser y Asn;
Xaa₂₂ se selecciona independientemente de Glu, Gln, Ser, Thr y Asn;
Xaa₂₆ se selecciona independientemente de Pro, Arg y Ile;
Xaa₃₁ se selecciona independientemente de Ser, Glu, Asp y Asn;
Xaa₃₅ se selecciona independientemente de His, Arg, Lys, Asp y Glu;
Xaa₃₇ se selecciona independientemente de Pro y Tyr;
y donde el terminal C puede estar derivatizado opcionalmente como una amida.

18. Un derivado conforme a los párrafos 1 y 17, en donde
Xaa₁ está delecionado o se selecciona independientemente de His, Arg y Lys;
Xaa₃ se selecciona independientemente de Gly, His y Asn;
Xaa₁₇ se selecciona independientemente de His, Arg y Val;
Xaa₁₈ se selecciona independientemente de Arg y His;
Xaa₂₁ se selecciona independientemente de Ser y Asn;
Xaa₂₂ es Asn;
Xaa₂₆ es Ile;
Xaa₃₁ se selecciona independientemente de Glu y Asn;
Xaa₃₅ se selecciona independientemente de His, Arg, Lys, Asp y Glu;
Xaa₃₇ se selecciona independientemente de Pro y Tyr.

19. Un derivado conforme a cualquiera de los párrafos 1 y 17 en donde
Xaa₁ está delecionado o se selecciona independientemente de Gly, His, Arg, Ser y Lys;
Xaa₃ se selecciona independientemente de His y Asn;
Xaa₁₇ se selecciona independientemente de His, Arg y Val;
Xaa₁₈ se selecciona independientemente de Arg y His;
Xaa₂₁ se selecciona independientemente de Gln, Ser y Asn;
Xaa₂₂ es Asn;
Xaa₂₆ se selecciona independientemente de Pro y Ile;
Xaa₃₁ es Asn;
Xaa₃₅ es His;
Xaa₃₇ es Tyr.

20. Un derivado conforme a los párrafos 1 y 17, en donde
Xaa₁ está delecionado o se selecciona independientemente de Ala, Cys, Glu, Gly, His, Arg, Ser y Lys;
Xaa₃ es Asn;
Xaa₁₇ se selecciona independientemente de His, Arg y Val;
Xaa₁₈ se selecciona independientemente de Arg, Lys y His;
Xaa₂₁ se selecciona independientemente de Gln y Asn;
Xaa₂₂ se selecciona independientemente de Thr y Asn;
Xaa₂₆ es Ile;
Xaa₃₁ es Asn;

Xaa₃₅ se selecciona independientemente de Gly y Asn;
Xaa₃₇ es Pro.

21. Un derivado conforme a cualquiera de los párrafos 1 y 17, en donde
Xaa₁ está delecionado;
Xaa₃ se selecciona independientemente de Gly y Asn;
Xaa₁₇ se selecciona independientemente de His, Arg y Val;
Xaa₁₈ se selecciona independientemente de Arg y His;
Xaa₂₁ se selecciona independientemente de Gln y Asn;
Xaa₂₂ se selecciona independientemente de Gln y Asn;
Xaa₂₆ es Ile;
Xaa₃₁ se selecciona independientemente de Glu y Asn;
Xaa₃₅ se selecciona independientemente de His y Ser;
Xaa₃₇ se selecciona independientemente de Pro y Tyr.

22. Un derivado conforme a los párrafos 1 y 17, en donde
Xaa₁ es Lys;
Xaa₃ es Asn;
Xaa₁₇ se selecciona independientemente de His, Lys, Arg y Val;
Xaa₁₈ se selecciona independientemente de Arg y His;
Xaa₂₁ se selecciona independientemente de Ala, Lys, Gln y Ser;
Xaa₂₂ se selecciona independientemente de Glu, Gln, Ser, Thr y Asn;
Xaa₂₆ se selecciona independientemente de Pro y Ile;
Xaa₃₁ se selecciona independientemente de Ser, Glu, Asp y Asn;
Xaa₃₅ se selecciona independientemente de His, Glu y Asn;
Xaa₃₇ se selecciona independientemente de Pro y Tyr.

23. Un derivado conforme a los párrafos 1 y 17-22, en donde el residuo de fijación de albúmina se fija no covalentemente a albúmina.

24. Un derivado conforme a cualquiera de los párrafos 1 y 17-23, en donde el residuo de fijación de albúmina tiene una capacidad de fijación de albúmina para la seroalbúmina humana que es menor que aproximadamente 10 µM o menor que aproximadamente 1 µM.

25. Un derivado conforme a cualquiera de los párrafos 1 y 17-24, en donde el residuo de fijación de albúmina comprende un grupo que puede estar cargado negativamente a pH 7,4.

26. Un derivado conforme a cualquiera de los párrafos 1 y 17-25, en donde el residuo de fijación de albúmina comprende un grupo ácido carboxílico.

27. Un derivado conforme a cualquiera de los párrafos 1 y 17-26, en donde el residuo de fijación de albúmina es un grupo acilo seleccionado del grupo que comprende HOOC(CH₂)_sCO-, en donde s es un número entero de 12 a 22, por ejemplo 17, 18, 19, 20, 21 ó 22.

28. Un derivado conforme a los párrafos 1 y 27, en donde s es 16 ó 18.

29. Un derivado conforme a los párrafos 1 y 17-28, en donde el sustituyente comprende un enlazador.

30. Un derivado conforme a los párrafos 1 y 17-29, en donde el enlazador comprende 1-10 aminoácidos que están unidos al grupo alfa-amino del residuo de aminoácido N-terminal o a un residuo Lys en el análogo de amilina.

31. Un derivado conforme a los párrafos 1 y 17-30, en donde los aminoácidos se seleccionan del grupo constituido por un derivado conforme al párrafo 10, en donde los aminoácidos se seleccionan del grupo constituido por γGlu, γGlu-γGlu, γGlu-γGlu-γGlu, γGlu-γGlu-γGlu-γGlu, Glu, Glu-Glu, Glu-γGlu, Glu-Arg, Glu-Glu-Arg, His, His-His, His-γGlu, His-His-γGlu, Gly, Gly-γGlu, Ser, Ser-γGlu, D-Arg-D-Arg, Arg, Arg-Arg, Arg-Arg-γGlu, Ser-Ser,-Gly-Ser-Ser, Ser-Ser,-Gly-Ser-Ser-γGlu, Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly y Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-γGlu.

32. Un derivado conforme a los párrafos 1 y 17-31, en donde el enlazador comprende γGlu.

33. Un derivado conforme a los párrafos 1 y 17-32, en donde el enlazador comprende $-C(O) - (CH_2)_l - O - [CH_2CH_2 - O]_m - (CH_2)_p - [NHC(O) - (CH_2)_l - O - [(CH_2)_n - O]_m - (CH_2)_p]_q - NH -$ en donde l, m, n, y p son independientemente 1-7, y q es 0-5.

5 34. Un derivado conforme a los párrafos 1 y 17-33, en donde el enlazador se selecciona del grupo constituido por -C(O)-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH- o -C(O)-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-[NHC(O)-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂]₁-NH- y -C(O)-(CH₂)₂-O-[CH₂CH₂O]₇-(CH₂)₂-NH-.

10 35. Un derivado conforme a los párrafos 1 y 17-34, en donde el enlazador se selecciona del grupo constituido por $\gamma\text{Glu-C(O)} - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - [\text{NHC(O)-CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2]_1 - \text{NH-}$ y $\text{Arg-Arg-}\gamma\text{Glu-C(O)} - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - [\text{NHC(O)} - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2]_1 - \text{NH-}$.

36. Un derivado conforme a los párrafos 1 y 17-28, en donde el enlazador es $\gamma\text{Glu-}\gamma\text{Glu-}\gamma\text{Glu-}\gamma\text{Glu-}\text{C(O)-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-[NHC(O)-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{]}_1\text{-NH-}$.

37. Un derivado conforme al párrafo 1, en donde el derivado se selecciona del grupo constituido por:

N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida,
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu8,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida,
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Glu31,Gly35]-pramlintida,
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Gln21,Gln22,Glu31,Gly35]-pramlintida,
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida,
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29]-pramlintida,
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Glu25,Ser28,Arg29]-pramlintida,
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Glu22,Ala25,Arg26,Ser28,Ser29]-pramlintida,
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ser21,Ser22,Asp31,Asp35]-pramlintida,
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18,Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida,
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,Arg17]-pramlintida,
N-épsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil]-[Arg1,Glu14,His17,Arg18,Lys21]-pramlintida,
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg18]-pramlintida,
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Ser21,Ser22,Glu31,Glu35]-pramlintida,
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida,
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17]-pramlintida,
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29]-pramlintida,
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14]-pramlintida,
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,Arg35]-pramlintida,
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Arg3,Glu14,His17]-pramlintida,
N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ala19,Thr20,Gln21,Glu22,Leu23]-pramlintida
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Gly3,Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Glu31,Arg35]-pramlintida
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Arg1,Glu14,His17]-pramlintida,
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17]-pramlintida,
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17]-pramlintida,
N-alfa-[*(S)*-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17]-pramlintida,

N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,His35]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-
 [His1,His3,Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-
 [His1,His3,Glu14,His17,His29,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-
 [His1,Glu14,His17,His29,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,His29]-
 pramlintida,
 N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino]etoxi]etoxi]acetil]-D-Arg-D-Arg-
 [Glu14,His17,Arg18]-pramlintida,
 N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino]etoxi]etoxi]acetil]-D-Arg-D-Arg-
 [Glu14,His17,Arg18,Ala21,Ser35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-
 [Gly1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[His1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi]etoxi]acetilamino]etoxi]etoxi]acetil]-
 [des1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-
 [His1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]butiril]-
 [des1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu10,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-
 [His1,Glu14,His17,Ser21,Glu35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
 [Glu14,His17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
 [Glu14,Arg17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[Glu14,His17,His35]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[Glu14,Arg17,His35]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida,

	N-épsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Ser21,Lys25]-pramlintida,
5	N-épsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys25]-pramlintida,
	N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Glu35]-pramlintida,
10	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17,His35]-pramlintida,
	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,His35]-pramlintida,
15	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,His35]-pramlintida,
	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg18,His35]-pramlintida,
	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg18]-pramlintida,
20	N-épsilon-17-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Lys17]-pramlintida,
	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
25	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
	N-épsilon-17-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Lys17,Ser21,Glu35]-pramlintida,
30	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Ser-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Pro37]-pramlintida,
35	N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
40	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[His1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
45	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His35]-pramlintida,
	N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,Glu14,His17,His35]-pramlintida,
50	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,Pro37]-pramlintida,
	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,His35]-pramlintida,
55	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,His35]-pramlintida,
	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,His35]-pramlintida,
	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,Pro37]-pramlintida,
60	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Pro37]-pramlintida,
	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,His35]-pramlintida,
65	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Ser1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,

N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Ser1,Glu14,His17,His35]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Pro37]-pramlintida,
 5 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
 [His1,Glu14,Ser21,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
 [His1,Glu14,Arg17,Ser21,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
 10 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Lys35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His36]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His34]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His32]-pramlintida,
 15 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,His35]-
 pramlintida,
 N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-
 [Glu14,His17,Ser21,His35]-pramlintida,
 20 N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-
 [His1,Glu14,His17,Ser21,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-D-Arg-D-Arg-
 25 [Orn1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida,
 N-alfa-(19-carboxinonadecanoil)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Pro37]-pramlintida
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu 1, Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-
 pramlintida,
 30 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-
 pramlintida,
 N-alfa-(19-carboxinonadecanoil)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
 N-épsilon25-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14,Lys25]-
 35 pramlintida,
 N-épsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-
 [Glu14,Lys21,Ser29,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Asp21,His35]-
 pramlintida,
 40 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,Gln21,His35]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Pro37]-
 pramlintida,
 45 N-épsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-
 [Glu14,Lys21,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
 N-épsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-
 50 [Glu14,Lys21,His35]-pramlintida,
 N-épsilon25-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-
 [Glu14,His17,Ser21,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
 N-épsilon25-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-
 55 [His17,His21,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-
 pramlintida,
 60 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
 [Gly1,Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-
 pramlintida,
 65 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-
 pramlintida,

N-épsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[His17,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
 5 N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[His17,Lys21,Ser28,His35]-pramlintida,
 N-épsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
 10 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg18,Pro37]-pramlintida,
 N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Ser28,His35]-pramlintida,
 15 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Lys11,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-pramlintida,
 N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Lys21,Ser28,Arg29,His35]-pramlintida,
 20 N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
 25 N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Arg-[Glu14,Arg17,His35,Pro37]-pramlintida,
 N-épsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Arg18,Lys21,Ser28,Arg29,Arg35]-pramlintida,
 30 N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
 35 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
 40 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida,
 45 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-pramlintida,
 50 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida,
 55 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg18,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-pramlintida,
 60 N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Glu21,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Pro37]-pramlintida,
 65

- 5 N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Ala21,Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
[Glu14,Ser21,Ser22,Pro23,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Asp21,Pro37]-
pramlintida,
10 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Asp35,Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Asp31,Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Asp22,Pro37]-pramlintida,
15 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Asp3,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
N-épsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
20 N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Ala21,His35,Pro37]-pramlintida.
- 25 38. Una composición farmacéutica que comprende un derivado conforme a cualquiera a de los de los párrafos 1-37, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
39. La composición farmacéutica conforme al párrafo 38, que es adecuada para administración parenteral.
- 30 40. Un derivado conforme a uno cualquiera de los párrafos 1-37 para uso como medicamento.
41. Un derivado conforme a uno cualquiera de los párrafos 1-37 para uso como medicamento para el tratamiento o la prevención de hiperglucemia, diabetes tipo 2, tolerancia deteriorada a la glucosa, diabetes tipo 1, obesidad, hipertensión, síndrome X, dislipidemia, trastornos cognitivos, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria y otros trastornos cardiovasculares, ictus, síndrome inflamatorio intestinal, dispepsia y úlceras gástricas.
- 35 42. Un derivado conforme a uno cualquiera de los párrafos 1-37 para uso como medicamento para el retardo o la prevención de la progresión de la enfermedad en la diabetes tipo 2.
- 40 43. Un derivado conforme a uno cualquiera de los párrafos 1-37 para uso como medicamento para la disminución de la ingesta de alimento, disminución de la apoptosis de las células β , aumento de la función de las células β y de la masa de células β , y/o para el restablecimiento de la sensibilidad de la glucosa a las células β .
- 45 44. Uso de un derivado conforme a uno cualquiera de los párrafos 1-37 para la preparación de un medicamento.
- 50 45. Uso de un derivado conforme a uno cualquiera de los párrafos 1-37 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de hiperglucemia, diabetes tipo 2, tolerancia deteriorada a la glucosa, diabetes tipo 1, obesidad, hipertensión, síndrome X, dislipidemia, trastornos cognitivos, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria y otros trastornos cardiovasculares, ictus, síndrome inflamatorio intestinal, dispepsia y úlceras gástricas.
- 55 46. Uso de un derivado conforme a uno cualquiera de los párrafos 1-37 para la preparación de un medicamento para el retardo o la prevención de la progresión de la enfermedad en la diabetes tipo 2.
- 60 47. Uso de un derivado conforme a uno cualquiera de los párrafos 1-37 para la preparación de un medicamento para tratamiento de la obesidad, disminución de la ingesta de alimento, disminución de la apoptosis de las células β , aumento de la función de las células β y la masa de células β , y/o para restablecimiento de la sensibilidad de la glucosa a las células β .
- 65 48. Un proceso para preparación de una composición farmacéutica conforme a los párrafos 38-39, que comprende mezclar un derivado conforme a uno cualquiera de los párrafos 1-37 con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

49. Un derivado de amilina conforme a los ejemplos

La invención se resumirá ulteriormente en los párrafos adicionales que siguen:

- 5 1. Un derivado de amilina, que es un análogo de amilina que tiene hasta 10 modificaciones de residuos de aminoácido comparado con SEQ ID No: 2 y que tiene un sustituyente unido al grupo alfa-amino del residuo de aminoácido N-terminal o a un residuo Lys en el análogo de amilina, en donde dicho sustituyente comprende un resto de fijación de albúmina y en donde
- 10 a. el residuo de aminoácido en posición 14 del análogo de amilina es Glu o
b. el residuo de aminoácido en posición 35 del análogo de amilina es His, Arg, Lys, Asp o Glu o
c. el residuo de aminoácido en posición 37 del análogo de amilina es Pro.
- 15 2. Un derivado conforme al párrafo 1, en donde el residuo de aminoácido en posición 14 es Glu.
3. Un derivado conforme a los párrafos 1-2, en donde
- 20 c. el residuo de aminoácido en posición 14 es Glu y el aminoácido en posición 35 es His, Arg, Lys, Asp o Glu o
d. el residuo de aminoácido en posición 14 es Glu y el aminoácido en posición 37 es Pro
4. Un derivado conforme a los párrafos 1-4, en donde el residuo de aminoácido en posición 17 es His.
- 25 5. Un derivado conforme al párrafo 1, donde el análogo de amilina comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula 1:
- 30 Xaa₁-Cys- Xaa₃-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala- Glu-Phe-Leu- Xaa₁₇-Xaa₁₈-Ser-Ser-
Xaa₂₁- Xaa₂₂- Phe- Gly- Pro- Xaa₂₆-Leu-Pro-Pro-Thr- Xaa₃₁-Val-Gly-Ser- Xaa₃₅-Thr- Xaa₃₇ Fórmula (1)
(SEQ ID No:3)
- 35 en donde
- Xaa₁ está deletado o se selecciona independientemente de Ala, Cys, Glu, Gly, His, Arg, Ser y Lys;
- 35 Xaa₃ se selecciona independientemente de Gly, His, Arg, Ser y Asn;
- Xaa₁₇ se selecciona independientemente de His, Arg, Lys y Val;
- Xaa₁₈ se selecciona independientemente de Arg, Lys y His;
- Xaa₂₁ se selecciona independientemente de Ala, Lys, Gln, Ser y Asn;
- 40 Xaa₂₂ se selecciona independientemente de Glu, Gln, Ser, Thr y Asn;
- Xaa₂₆ se selecciona independientemente de Pro, Arg y Ile;
- Xaa₃₁ se selecciona independientemente de Ser, Glu, Asp y Asn;
- Xaa₃₅ se selecciona independientemente de His, Arg, Lys, Asp y Glu;
- 45 Xaa₃₇ se selecciona independientemente de Pro y Tyr;
- y donde el terminal C puede estar derivatizado opcionalmente como una amida.
6. Un derivado conforme a los párrafos 1-5, en donde el sustituyente comprende un enlazador que tiene 1-10 aminoácidos que están unidos al grupo amino alfa del residuo de aminoácido N-terminal o a un residuo Lys en el análogo de amilina.
- 50 7. Un derivado conforme a los párrafos 1-6, en donde el enlazador comprende γGlu.
8. Un derivado conforme a los párrafos 1-7, en donde el enlazador se selecciona del grupo constituido por γGlu-C(O) - CH₂ - O- CH₂- CH₂- O- CH₂- CH₂ - [NHC(O) - CH₂- O-CH₂- CH₂-O- CH₂- CH₂]₁-NH- y Arg-Arg-γGlu-C(O) - CH₂ - O- CH₂- CH₂- O-CH₂- CH₂ - [NHC(O) - CH₂- O- CH₂- CH₂-O- CH₂- CH₂]₁-NH-.
- 55 9. Un derivado conforme a los párrafos 1-8, en donde el derivado comprende un enlazador γGlu unido al terminal N del análogo de amilina y HOOC(CH₂)₁₈CO o HOOC(CH₂)₁₆CO- como el residuo de fijación de albúmina y donde la secuencia del análogo de amilina comprende:
- 60 a. Glu en posición 14
b. His o Arg en posición 17
c. His en posición 35 o Pro en posición 37,
1.
- 65 10. Un derivado conforme al párrafo 1, en donde el derivado se selecciona del grupo constituido por:

N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu8,Glu14,His17,Arg18]-
 pramlintida,
 5 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
 [des1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Glu31,Gly35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
 [des1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Gln21,Gln22,Glu31,Gly35]-pramlintida,
 10 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
 [His1,Glu14,His17,Arg18,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
 [His1,Glu14,His17,Arg18,Glu25,Ser28,Arg29]-pramlintida,
 15 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
 [His1,Glu14,His17,Arg18,Glu22,Ala25,Arg26,Ser28,Ser29]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1
 ,Glu14,His17,Arg18,Ser21,Ser22,Asp31,Asp35]-pramlintida,
 20 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18,Pro37]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,Arg17]-
 pramlintida,
 25 N-epsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi]etoxi)acetilamino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-
 [Arg1,Glu14,His17,Arg18,Lys21]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg18]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
 30 [His1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Ser21,Ser22,Glu31,Glu35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-
 [His1,Glu14,His17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29]-pramlintida,
 35 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,Arg35]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Arg3,Glu14,His17]-
 pramlintida,
 40 N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-
 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi]etoxi)acetilamino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-
 [His1,Glu14,His17,Arg18,Ala19,Thr20,Gln21,Glu22,Leu23]-pramlintida
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-
 [Glu1,Gly3,Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Glu31,Arg35]-pramlintida
 45 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Arg1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17]-pramlintida,
 50 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,His35]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-
 55 [His1,His3,Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-
 [His1,His3,Glu14,His17,His29,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-
 [His1,Glu14,His17,His29,His35]-pramlintida,
 60 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17]-
 pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,His29]-
 pramlintida,
 N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-
 65 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi]etoxi)acetilamino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-D-Arg-D-Arg-
 [Glu14,His17,Arg18]-pramlintida,

N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-D-Arg-D-Arg-[Glu14,His17,Arg18,Ala21,Ser35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-[Gly1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[His1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[des1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-[His1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]butiril]-[des1,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu10,Glu14,His17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,Ser21,Glu35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida,
 N-epsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Ser21,Lys25]-pramlintida,
 N-epsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys25]-pramlintida,
 N-epsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Glu35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg18,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg18]-pramlintida,

N-epsilon17-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Lys17]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 5 N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
 N-epsilon17-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Lys17,Ser21,Glu35]-pramlintida,
 10 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Ser-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Pro37]-pramlintida,
 15 N-epsilon1-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
 20 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[His1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
 25 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His35]-pramlintida,
 N-epsilon1-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 30 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,His35]-pramlintida,
 35 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
 40 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
 45 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Ser1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Ser1,Glu14,His17,His35]-pramlintida,
 50 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Ser21,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
 55 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg17,Ser21,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Lys35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His36]-pramlintida,
 60 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His34]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His32]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,His35]-pramlintida,
 N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Ser21,His35]-pramlintida,
 65

N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-[His1, Glu14, His17, Ser21, His35]-pramlintida,
 N-alfa-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-D-Arg-D-Arg-[Orn1, Glu14, His17, Arg18]-pramlintida,
 N-alfa-(19-carboxinonadecanoil)-Glu-Glu-Arg-[Glu1, Pro37]-pramlintida
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu 1, Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1, Glu14, His17, Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1, Glu14, Arg17, Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-(19-carboxinonadecanoil)-Glu-Glu-Arg-[Glu1, Glu14, His17, Pro37]-pramlintida,
 N-epsilon25-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14, Lys25]-pramlintida,
 N-epsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14, Lys21, Ser29, His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, Asp21, His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14, His17, Gln21, His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, Gln21, Pro37]-pramlintida,
 N-epsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14, Lys21, Ser28, Ser29, His35]-pramlintida,
 N-epsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14, Lys21, His35]-pramlintida,
 N-epsilon25-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14, His17, Ser21, Lys25, Ser28, Ser29, His35]-pramlintida,
 N-epsilon25-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-[His17, His21, Lys25, Ser28, Ser29, His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, Gln35, Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, Gln21, Gln35, Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1, Glu14, His17, Gln21, Gln35, Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1, Glu14, Gln21, Gln35, Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, Gln21, Gln35, Pro37]-pramlintida,
 N-epsilon25-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-[His17, Lys25, Ser28, Ser29, His35]-pramlintida,
 N-epsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-[His17, Lys21, Ser28, His35]-pramlintida,
 N-epsilon25-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14, His17, Lys25, Ser28, Ser29, His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1, Glu14, Arg18, Pro37]-pramlintida,
 N-epsilon21-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino}etoxi}etoxi)acetilamino}etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14, His17, Lys21, Ser28, His35]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Lys11, Glu14, His17, Pro37]-pramlintida,
 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14, His17, Thr21, Pro37]-pramlintida,

- 5 N-epsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14,Lys21,Ser28,Arg29,His35]-pramlintida,
N-epsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida,
N-epsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Arg-[Glu14,Arg17,His35,Pro37]-pramlintida,
10 N-epsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14,Arg18,Lys21,Ser28,Arg29,Arg35]-pramlintida,
N-epsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-pramlintida,
15 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg17,Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
20 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-pramlintida,
25 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida,
30 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida,
35 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
40 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg18,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Glu21,Pro37]-pramlintida,
45 N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi)acetilamino]etoxi}etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Ala21,Pro37]-pramlintida,
50 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Ser21,Ser22,Pro23,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-pramlintida,
55 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Asp21,Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Asp35,Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Asp31,Pro37]-pramlintida,
60 N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Asp22,Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Asp3,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,
65 N-epsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida,

N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Ala21,His35,Pro37]-pramlintida.

- 5 11. Una composición farmacéutica que comprende un derivado conforme a cualquiera de los párrafos 1-10, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
12. Un derivado conforme a uno cualquiera de los párrafos 1-10 para uso como medicamento.
- 10 13. Un derivado conforme a uno cualquiera de los párrafos 1-10 para uso como medicamento para tratamiento de la obesidad, para disminución de la ingesta de alimento, disminución de la apoptosis de las células β , aumento de la función de las células β y la masa de células β , y/o para restablecimiento de la sensibilidad de la glucosa a las células β .
- 15 14. Uso de un derivado conforme a uno cualquiera de los párrafos 1-10 para la preparación de un medicamento.
15. Un proceso para preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un derivado conforme a uno cualquiera de los párrafos 1-10 con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20

La presente invención se describirá a continuación únicamente por vía de ejemplos.

EJEMPLOS

- 25 Los polipéptidos preparados se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10

Ejemplo N°	Nombre
1	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida
2	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu8,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida
3	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Glu31,Gly35]-pramlintida
4	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Gln21,Gln22,Glu31,Gly35]-pramlintida
5	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida
6	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29]-pramlintida
7	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Glu25,Ser28,Arg29]-pramlintida
8	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Glu22,Ala25,Arg26,Ser28,Ser29]-pramlintida
9	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ser21,Ser22,Asp31,Asp35]-pramlintida
10	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18,Pro37]-pramlintida
11	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida
12	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,Arg17]-pramlintida
14	N-epsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]ethoxy)ethoxy)acetilamino]ethoxy)ethoxy)acetil]-[Arg1,Glu14,His17,Arg18,Lys21]-pramlintida
15	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg18]-pramlintida
16	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Ser21,Ser22,Glu31,Glu35]-pramlintida
17	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida
18	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17]-pramlintida

Ejemplo N°	Nombre
19	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29]-pramlintida
20	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14]-pramlintida
21	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,Arg35]-pramlintida
22	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Arg3,Glu14,His17]-pramlintida
23	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi]acetilamino]etoxi]etoxi]acetil]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ala19,Thr20,Gln21,Glu22,Leu23]-pramlintida
24	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Gly3,Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Glu31,Arg35]-pramlintida
25	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Arg1,Glu14,His17]-pramlintida
26	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17]-pramlintida
27	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17]-pramlintida
28	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17]-pramlintida

(continuación)	
Ejemplo N°	Nombre
29	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17]-pramlintida
30	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida
31	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,His35]-pramlintida
32	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17,His35]-pramlintida
33	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17,His29,His35]-pramlintida
34	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,His29,His35]-pramlintida
35	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17]-pramlintida
36	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,His29]-pramlintida
37	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-D-Arg-D-Arg-[Glu14,His17,Arg18]-pramlintida
38	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-D-Arg-D-Arg-[Glu14,His17,Arg18,Ala21,Ser35]-pramlintida
39	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-[Gly1,Glu14,His17]-pramlintida
40	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[His1,Glu14,His17]-pramlintida
41	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Glu14,His17]-pramlintida
42	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17]-pramlintida
43	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[des1,Glu14,His17]-pramlintida
44	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-[His1,Glu14,His17]-pramlintida
45	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida
46	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17]-pramlintida
47	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[His1,Glu14,His17]-pramlintida
48	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17]-pramlintida
49	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]butiril]-[des1,Glu14,His17]-pramlintida
50	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17]-pramlintida
51	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17]-pramlintida
52	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Pro37]-pramlintida
53	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida
54	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu10,Glu14,His17]-pramlintida
55	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida
56	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,His35]-pramlintida
57	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida

(continuación)	
Ejemplo N°	Nombre
58	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida
59	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida
60	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,His35]-pramlintida
61	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida
62	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida
63	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[His1,Glu14,His17,Ser21,Glu35]-pramlintida
64	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida
65	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida
66	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,His17,His35]-pramlintida
67	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[Glu14,His17,His35]-pramlintida
68	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida
69	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-His-His-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida
70	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,His17,His35]-pramlintida
71	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-His-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida
72	N-epsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Ser21,Lys25]-pramlintida
73	N-epsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys25]-pramlintida
74	N-epsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Glu35]-pramlintida
75	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17,His35]-pramlintida
76	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,His35]-pramlintida
77	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Arg18,His35]-pramlintida
78	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg18,His35]-pramlintida
79	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg18]-pramlintida
80	N-epsilon17-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Lys17]-pramlintida
81	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Glu14,His17,His35]-pramlintida
82	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida
(continuación)	
Ejemplo N°	Nombre
83	N-epsilon17-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-

	[Glu14,Lys17,Ser21,Glu35]-pramlintida
84	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida
85	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Ser-[Glu14,His17,His35]-pramlintida
86	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Pro37]-pramlintida
87	N-epsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida
88	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida
89	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida
90	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida
91	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida
92	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[His1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida
93	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His35]-pramlintida
94	N-epsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida
95	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,Glu14,His17,His35]-pramlintida
96	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida
97	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,Pro37]-pramlintida
98	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg1,His35]-pramlintida
99	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,His35]-pramlintida
100	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,His35]-pramlintida
101	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida
102	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,Pro37]-pramlintida
103	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Pro37]-pramlintida
104	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida
105	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,His35]-pramlintida
106	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Ser1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida
107	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Ser1,Glu14,His17,His35]-pramlintida
108	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[des1,Glu14,Pro37]-pramlintida
109	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Pro37]-pramlintida

(continuación)	
Ejemplo N°	Nombre
110	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Ser21,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida
111	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg17,Ser21,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida
112	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Arg35]-pramlintida
113	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Lys35]-pramlintida
114	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His36]-pramlintida
115	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His34]-pramlintida
116	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His32]-pramlintida
117	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,His35]-pramlintida
118	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Ser21,His35]-pramlintida
119	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[His1,Glu14,His17,Ser21,His35]-pramlintida
120	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-D-Arg-D-Arg-[Orn1,Glu14,His17,Arg18]-pramlintida
121	N-alfa-(19-carboxinonadecanoil)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Pro37]-pramlintida
122	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Pro37]-pramlintida
123	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida
124	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida
125	N-alfa-(19-carboxinonadecanoil)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida
126	N-epsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Lys25]-pramlintida
127	N-epsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Lys21,Ser29,His35]-pramlintida
128	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Asp21,His35]-pramlintida
129	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,Gln21,His35]-pramlintida
130	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Pro37]-pramlintida
131	N-epsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Lys21,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida
132	N-epsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Lys21,His35]-pramlintida
133	N-epsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Ser21,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida

(continuación)	
Ejemplo N°	Nombre
134	N-epsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[His17,His21,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida
135	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-pramlintida
136	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida
137	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Gly1,Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida
138	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu1,Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida
139	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida
140	N-epsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[His17,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida
141	N-epsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[His17,Lys21,Ser28,His35]-pramlintida
142	N-epsilon25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida
143	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[His1,Glu14,Arg18,Pro37]-pramlintida
144	N-epsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Ser28,His35]-pramlintida
145	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Lys11,Glu14,His17,Pro37]-pramlintida
146	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-pramlintida
147	N-epsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Lys21,Ser28,Arg29,His35]-pramlintida
148	N-epsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Ser28,Ser29,His35]-pramlintida
149	N-epsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Arg-[Glu14,Arg17,His35,Pro37]-pramlintida
150	N-epsilon21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]ethoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Arg18,Lys21,Ser28,Arg29,Arg35]-pramlintida
151	N-epsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-pramlintida
152	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg14,Arg17,Pro37]-pramlintida
153	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Gly-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida
154	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Arg17,Pro37]-pramlintida

(continuación)	
Ejemplo N°	Nombre
155	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida
156	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida
157	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-pramlintida
158	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida
159	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida
160	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida
161	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-pramlintida
162	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-pramlintida
163	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida
164	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-pramlintida
165	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-Glu-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida
166	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg18,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-pramlintida
167	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Glu21,Pro37]-pramlintida
168	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Lys21,Pro37]-pramlintida
169	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,His17,Ala21,Pro37]-pramlintida
170	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-pramlintida
171	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Ser21,Ser22,Pro23,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-pramlintida
172	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Asp21,Pro37]-pramlintida
173	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Asp35,Pro37]-pramlintida
174	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Asp31,Pro37]-pramlintida
175	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Asp22,Pro37]-pramlintida
176	N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Asp3,Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida
177	N-epsilon1-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,Pro37]-pramlintida

(continuación)	
Ejemplo N°	Nombre
178	N-alfa-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi)etoxi)acetilamino]etoxi)etoxi)acetil]-[Glu14,Ala21,His35,Pro37]-pramlintida

La potencia *in vitro* de los polipéptidos frente a los receptores de amilina y los receptores de calcitonina de ratas y humanas (como se describe en el Ensayo (II)) se muestra en la Tabla 11.

5 **Tabla 11**

Ejemplo N°	Receptor de amilina de rata CE ₅₀ (pM)	Receptor de CTa de rata CE ₅₀ (pM)	Receptor de amilina humana CE ₅₀ (pM)	Receptor de CTa humana CE ₅₀ (pM)
1	64,5	379	93,4	149,7
2			602	4300,5
3			164	222
4			253,3	284,3
5			353,5	1650
6			114,7	239,8
7			77,9	131
8			126,5	278,5
9	330,5	1734	211,6	207,6
10	374,5	806,5	82,3	86,4
11	88,5	962	85,3	208,3
12	82	6764	77,5	408,5
14			99,4	469
15			83	125
16			313	197,5
17	147	221	111,3	166,4
18	187	1165	130,7	125,5
19	132	824	105,1	309,7
20			150,6	740,2
21	133	1342	192	429,2
22	261	1288	98,5	157,2
23			385	492
24	4512	1753	1441,5	672
25			118,8	184
26	475,5	1393	130	214,1
27	188	539	121,4	106,8

(continuación)				
Ejemplo N°	Receptor de amilina de rata CE ₅₀ (pM)	Receptor de calcitonina de rata CE ₅₀ (pM)	Receptor de amilina humana CE ₅₀ (pM)	Receptor de CTA humana CE ₅₀ (pM)
28			179,1	259
29			377,4	656,6
30			174,2	753,4
31	200	1309	163,5	155,5
32	401	4873	603	543
33			1032,5	484
34			271,5	198
35			286	801,5
36			167	190,5
37	132	1890	83,2	641,9
38	233	4479	148,8	1109,7
39			253	432,5
40			248	439
41			402	798,5
42	134,5	2432,5	73,9	273,5
43			333,5	672
44			305,5	669
45			62,4	264,5
46	122	433	46,9	79,2
47			59	258
48	15	375	42,5	112
49			151	527
50			100,9	458,5
51			61	600
52	159,5	76	62	53,7
53	348	287	53	79,7
54			129,5	199,5
55	262	673	151,6	163,2
56	643	4974	299	352
57	510,5	2842,5	111	387
58	63	2233	116,5	605,5
59	23	148	56	60,5
60			101,5	168,5
61	38	2360	67,5	334,5
62	281	17580	172	1073
63			558,5	631,5
64			153	94,5
65	1334	5353	217	341,5

(continuación)				
Ejemplo N°	Receptor de amilina de rata CE ₅₀ (pM)	Receptor de calcitonina de rata CE ₅₀ (pM)	Receptor de amilina humana CE ₅₀ (pM)	Receptor de CTa humana CE ₅₀ (pM)
66	305	656	182,5	210
67			96,5	114,5
68			93,5	430
69			101	614,5
70			58,5	99
71			79,5	946,5
72			89	100,5
73	52	167	38,5	45
74	504	2062	184	216
75			365,5	286
76	224	1043	121,5	85,5
77			66	110
78			68,5	96,5
79			56,5	77
80			455,5	4302,5
81			95,5	70,5
82			108,5	288,5
83			1748,5	8430
84	121	109	92,5	67
85			132,5	153
86			55	52,5
87	106	437	142	228
88	300	370	36	55
89	151	114	25,5	39,5
90	217	128	32,5	47,5
91			54	52
92			52	49
93	138	215	135,5	180
94			119,5	285,5
95			82	174,5
96	88	58	43	55
97			34	38,5
98			74,5	193
99			45	87,5
100			67,5	89,5
101	75	44	51,5	45,5
102			49,5	50,5
103			52,5	75
104			79,5	106,5

(continuación)				
Ejemplo N°	Receptor de amilina de rata CE ₅₀ (pM)	Receptor de calcitonina de rata CE ₅₀ (pM)	Receptor de amilina humana CE ₅₀ (pM)	Receptor de CTa humana CE ₅₀ (pM)
105			207,5	160,5
106			62,5	70,5
107			225	171
108			88	73,5
109			84,5	72,5
110			921	349
111			393,5	569,5
112			98	104
113			134	130
114			381,5	112,5
115			129	114,5
116			487	124
117			156	169
118			434,5	277
119			938	1076
120	33	2569	29,5	690,5
121			45	61,5
122			63	61
123			136	377,5
124			89,5	367
125			288,5	443
126			76	101
127			1093,5	480,5
128			291	265,5
129			391	247,5
130			55,5	31,5
131			858	336
132			998,5	601
133			416	142
134			390	193,5
135			103	97
136			91	45
137			120,5	72
138			1512	496,5
139			107,5	58,5
140			198,5	114
141			482,5	889
142			301	110,5
143			41,5	22

(continuación)				
Ejemplo N°	Receptor de amilina de rata CE ₅₀ (pM)	Receptor de calcitonina de rata CE ₅₀ (pM)	Receptor de amilina humana CE ₅₀ (pM)	Receptor de CTA humana CE ₅₀ (pM)
144			625	347
145			80,5	83
146			91	59,5
147			540,5	229
148			1031	319
150			344	731,5
151			209	67,5
152			129	453
153			43	41
154			53	57
155			313	526
156			66	168
157			465	547
158			1129	1188
161			232	1133
162			411	2195
163			1059	3707
164			1713	3568
166			39	34
167			203	113
168			71	85
170			90	76

La solubilidad de los polipéptidos se testó como se describe en el Ensayo (IV) y los resultados se muestran en la Tabla 12.

5

Tabla 12

Ejemplo N°	Solubilidad (µM)							
	pH 3,0	pH 4,0	pH 5,0	pH 6,0	pH 6,5	pH 7,0	pH 7,5	pH 8,0
1	>200	>200	>200	52	16	15	58	138
3	>200	>200	68	>200	>200	>200	>200	>200
4	>200	120	0	42	82	146	183	190
5	>200	>200	62	164	181	>200	>200	>200
6	>200	163	168	12	4	7	18	48
7	>200	>200	13	69	32	42	89	155
8	178	93	2	1	1	1	1	3
9	>200	116	5	>200	>200	>200	>200	>200
10	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200

(continuación)								
	Solubilidad (µM)							
Ejemplo N°	pH 3,0	pH 4,0	pH 5,0	pH 6,0	pH 6,5	pH 7,0	pH 7,5	pH 8,0
11	>200	>200	>200	>200	44	29	157	>200
12	>200	>200	>200	>200	45	9	26	69
14	>200	>200	>200	192	102	13	7	47
15	>200	>200	10	1	1	10	56	134
16	179	80	1	34	12	104	122	129
17	>200	>200	>200	160	66	88	>200	>200
18	>200	>200	>200	>200	153	191	>200	>200
19	>200	>200	155	175	35	6	61	158
20	>200	>200	>200	6	0	1	13	73
21	>200	>200	>200	>200	87	0	0	1
22	>200	>200	>200	>200	57	2	1	3
25	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
26	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
27	>200	>200	>200	>200	174	160	>200	>200
28	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
29	>200	>200	107	>200	>200	>200	>200	>200
30	>200	>200	69	>200	>200	>200	>200	>200
31	>200	>200	>200	>200	8	0	10	65
32	>200	>200	>200	>200	6	0	6	55
33	>200	>200	>200	>200	17	0	0	16
34	>200	>200	>200	>200	4	0	0	13
35	>200	>200	194	17	0	0	9	66
36	>200	>200	>200	>200	14	0	2	60
37	>200	>200	>200	>200	124	198	>200	>200
38	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
39	>200	84	52	6	4	1	25	26
40	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
41	>200	118	1	1	1	1	1	4
42	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
43	>200	>200	194	176	195	>200	>200	>200
44	>200	>200	>200	21	20	52	>200	>200
45	>200	>200	>200	188	48	42	134	>200
46	>200	>200	>200	>200	>200	169	197	>200
47	>200	>200	>200	168	87	118	>200	>200
48	>200	>200	>200	>200	177	>200	>200	>200
49	>200	>200	27	>200	>200	>200	>200	>200
50	>200	>200	183	161	132	73	62	21
51	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200

(continuación)								
	Solubilidad (µM)							
Ejemplo N°	pH 3,0	pH 4,0	pH 5,0	pH 6,0	pH 6,5	pH 7,0	pH 7,5	pH 8,0
52	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
53	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
54	>200	>200	>200	100	150	>200	>200	>200
55	>200	>200	>200	>200	146	102,5	108,5	146
56	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
57	>200	>200	>200	>200	>200	>200	121	80
58	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
59	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
60	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
61	>200	>200	>200	>200	>200	81	50	48
62	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
63	>200	>200	>200	1	2	75	>200	>200
64	>200	>200	>200	>200	189	91	136	>200
65	>200	>200	>200	>200	>200	176	96	89
66	>200	>200	>200	>200	155	46	77	144
67	>200	>200	>200	>200	166	15	24	60
68	>200	>200	>200	>200	170	17	6	7
69	>200	>200	>200	>200	158	6	2	24
70	>200	>200	>200	>200	69	32	52	89
71	>200	>200	>200	>200	156	37	27	26
72	>200	>200	>200	168	130	126	165	>200
73	>200	>200	>200	>200	>200	155	169	>200
74	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
75	>200	>200	>200	>200	193	>200	>200	>200
76	>200	>200	>200	45	1	4	104	>200
77	>200	>200	>200	185	23	5	33	94
78	>200	>200	>200	>200	>200	122	92	79
79	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
80	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
81	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
82	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
83	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
84	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
85	>200	>200	>200	185	64	22	47	109
86	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
87	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
88	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
89	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200

(continuación)								
	Solubilidad (µM)							
Ejemplo N°	pH 3,0	pH 4,0	pH 5,0	pH 6,0	pH 6,5	pH 7,0	pH 7,5	pH 8,0
90	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
91	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
92	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
93	>200	>200	>200	>200	84	74	163	>200
94	>200	>200	>200	>200	>200	138	>200	>200
95	>200	>200	>200	>200	16	2	11	51
96	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
97	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
98	>200	>200	>200	85	1	1	1	1
99	>200	>200	>200	2	1	1	1	1
100	>200	>200	>200	>200	28	9	30	95
101	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
102	>200	>200	>200	>200	198	>200	>200	>200
103	>200	>200	>200	>200	>200	199	>200	>200
104	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
105	>200	>200	>200	>200	152	>200	>200	>200
106	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
107	>200	>200	>200	49	4	27	174	>200
108	>200	>200	>200	193	>200	>200	>200	>200
109	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
110	>200	>200	>200	1	1	1	1	1
111	>200	>200	>200	2	1	1	1	3
112	>200	>200	>200	>200	161	23	4	2
113	>200	>200	>200	>200	>200	>200	188	124
114	>200	>200	>200	>200	73	14	31	79
115	>200	>200	>200	>200	73	22	46	115
116	>200	>200	>200	>200	120	44	79	173
117	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
118	>200	>200	>200	>200	105	37	57	117
119	>200	>200	>200	32	3	13	114	>200
120	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	197
121	>200	>200	>200	155	127	54	157	117
122	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
123	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
124	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
125	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
127	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
128	>200	>200	>200	>200	114	140	>200	>200

(continuación)								
	Solubilidad (µM)							
Ejemplo N°	pH 3,0	pH 4,0	pH 5,0	pH 6,0	pH 6,5	pH 7,0	pH 7,5	pH 8,0
129	>200	>200	>200	>200	194	>200	>200	>200
130	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
131	>200	172	150	25	27	6	4	3
132	>200	>200	>200	>200	198	142	169	>200
133	>200	>200	107	1	1	1	1	1
134	>200	>200	>200	3	1	2	3	2
135	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
136	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
137	>200	>200	>200	192	>200	>200	>200	>200
138	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
139	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
140	>200	>200	104	2	1	1	1	1
141	>200	>200	>200	84	3	2	1	1
142	>200	>200	185	118	1	1	1	1
143	>200	>200	>200	75	122	165	>200	>200
144	>200	>200	>200	47	2	1	1	1
145	>200	>200	>200	178	>200	>200	>200	>200
146	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
147	>200	>200	>200	1	1	1	1	1
148	>200	>200	>200	51	19	1	1	1
150	>200	>200	>200	>200	163	>200	>200	>200
151	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
155	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
157	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
158	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
159	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
160	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
161	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
162	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
163	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
164	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
166	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
167	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
168	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
169	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
170	>200	>200	186	>200	>200	>200	>200	188
171	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
177	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200

(continuación)								
Ejemplo N°	Solubilidad (µM)							
	pH 3,0	pH 4,0	pH 5,0	pH 6,0	pH 6,5	pH 7,0	pH 7,5	pH 8,0
178	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200

Los derivados de amilina se testaron en cuanto a estabilidad física en el ensayo de ThT (Ensayo (III)) y los datos se muestran en la Tabla 13.

5

Tabla 13

Ejemplo N°	Tiempo de retardo de ThT a pH 4,0 (h)	Recuperación de ThT a pH 4,0 (%)
1	11	0
5	4,4	0
6	14	0
7	0	0
9	>45	57
11	7,4	3
12	>45	50
15	4,7	2
17	30,3	9
20	1,7	0
21	1	89
22	2,7	14
25	2,7	0
26	2	0
27	12,3	26
28	9,3	0
29	3	0
30	4,7	0
31	>45	94
32	>45	94
33	10	86
34	13	94
35	1,3	50
36	1,3	18
37	>45	87
38	>45	94
39	0	0
40	7	2
41	0	0
42	7,3	2
43	0	4
44	10,6	3

(continuación)		
Ejemplo N°	Tiempo de retardo de ThT a pH 4,0 (h)	Recuperación de ThT a pH 4,0 (%)
45	36,7	37
46	27,9	48,2
47	6	8
48	9	8
49	0	7
50	>45	85
51	28,7	73
52	>45	92,3
53	>45	96,2
54	23	42
55	37	90,6
56	16	35
57	>45	100
58	>45	97
59	>45	97
60	10	13
61	>45	100
62	30	53
63	2	100
64	6	8
65	>45	100
66	>45	92
67	>45	88
68	>45	93
69	>45	94
70	>45	85
71	>45	97
72	10,3	57
73	>45	100
74	>45	96
75	28	0
76	>45	100
77	>45	93
78	>45	100
79	16	35
80	3	7
81	24	50
82	14	27

(continuación)		
Ejemplo N°	Tiempo de retardo de ThT a pH 4,0 (h)	Recuperación de ThT a pH 4,0 (%)
83	>45	97
84	25,6	100
85	>45	100
86	5	3,4
87	25	85
88	>45	87
89	>45	91
90	>45	93
91	29	0
92	15,3	1,6
93	19	0
94	11,3	97
95	>45	89
96	>45	92
97	1,7	0
98	2,6	30
99	1,7	0
100	26	92
101	>45	98
102	3,1	2
103	1,3	2
104	23	3
105	26	48
106	9,7	2
107	19	24
108	2,7	0
109	6,3	2,4
110	1,7	0
111	>45	4
112	>45	100
113	>45	88
114	>45	89
115	>45	88
116	>45	92
117	>45	92
118	>45	81
119	>45	86
120	22	86

(continuación)		
Ejemplo N°	Tiempo de retardo de ThT a pH 4,0 (h)	Recuperación de ThT a pH 4,0 (%)
121	0,3	2,2
122	0,7	2,6
123	8,7	2,3
124	>45	9,3
125	19	2,3
126	10	0
127	6	15
128	>45	96
129	24	0
130	>45	93
131	0,3	18
132	>45	100
133	>45	37
134	>45	23
135	>45	100
136	>45	100
137	29	23
138	1,3	5
139	23,6	31
140	0	6
141	0	10
142	0	25
143	6	0
144	1,3	25
145	>45	91
146	>45	87
147	1	11
148	18	5
150	>45	83
151	9	68
156	>45	99
161	>45	96
162	>45	98
163	>45	95
164	>45	95
166	1,3	2
170	>45	94

Los derivados de amilina se testaron con respecto a su efecto en el Ensayo de Ingesta de alimento (Ensayo (I)) y los resultados se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14

Ejemplo N°	Reducción de la ingesta de alimento, 0-24h, 30 nmol/kg (%)	Reducción de la ingesta de alimento, 24-48h, 30 nmol/kg (%)	Reducción de la ingesta de alimento, 0-24h, 3 nmol/kg (%)	Reducción de la ingesta de alimento, 24-48h, 3 nmol/kg (%)
1	93	92	50	45
3			37	32
7			53	46
9			39	32
10			50	40
11	87	92		
12	70	45		
14			27	8
15			56	59
17			40	22
18			40	32
22			26	5
26			46	39
27			56	53
28			39	36
29			15	5
37			24	0
38			16	0
42			45	5
46			54	27
50			30	8
52			62	74
53			40	28
55	88	90	58	40
56			46	21
57			17	0
59			59	27
71			10	0
73			29	2
84			68	67
87			66	47
89			42	23
96			69	89
101			70	90
117			50	35
120			53	2

La semivida de los derivados de amilina de la invención se testó en lechones como se describe en el Ensayo (IX) y los datos se muestran en la Tabla 15.

5

Tabla 15

Ejemplo N°	Lechón PK i.v. T½ (horas)
11	106
27	90
52	105
53	98
55	73
57	68
59	59
96	107

ABREVIATURAS

Algunas de las abreviaturas utilizadas en los Ejemplos son como sigue:

- 10 **Acm:** acetamidometilo
HATU: (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato)
HBTU: 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3 tetrametiluronio hexafluorofosfato
Fmoc: 9 H-fluoren-9-ililmetoxycarbonilo
Boc: terc.butiloxycarbonilo
Mtt: 4-metiltrilito
15 **DCM:** diclorometano
TIPS: triisopropilsilano
TFA: ácido trifluoroacético
NMP: 1-Metil-pirrolidin-2-ona
HOAt: 1-Hidroxi-7-azabenzotriazol
20 **DIC:** Diisopropilcarbodiimida
Trt: trifenilmetilo

ENSAYOS

- 25 En los ejemplos que siguen se hace referencia a los Ensayos siguientes:

- Ensayo (I)** - Protocolo experimental para testado de la eficacia sobre el apetito utilizando un modelo de rata alimentada *ad libitum*
ENSAYO (II)a - Ensayo Funcional - *Ensayo de los receptores de calcitonina y amilina humanos*
30 **ENSAYO (II)b** - Ensayo Funcional - *Ensayos de los receptores de calcitonina de rata y amilina de rata*
ENSAYO (III) - Ensayos de fibrilación de ThT para la evaluación de la estabilidad física de formulaciones de proteínas
ENSAYO (IV) - Determinación de solubilidad
ENSAYO (V) - Determinación de fijación al receptor de amilina humana
35 **ENSAYO (VI)** - Determinación de la fijación al receptor de amilina de rata
ENSAYO (VII) - Determinación de fijación al receptor de calcitonina humana
ENSAYO (VIII) - Determinación de fijación al receptor de calcitonina de rata
ENSAYO (IX) - PK - Determinación de T½ en lechón
40 **ENSAYO (X)** - PK - Determinación de T½ en rata

ENSAYO (I) -Protocolo experimental para ensayo de la eficacia sobre el apetito utilizando un modelo de rata alimentada *ad libitum*

- 45 Se utilizan para los experimentos ratas Sprague Dawley (SD) de Taconic Europe, Dinamarca. Las ratas tienen un peso corporal de 200-250 g al comienzo del experimento. Las ratas llegan al menos 10-14 días antes del comienzo del experimento. Para permitir la aclimatación a los ajustes experimentales. Durante este periodo, los animales se tratan al menos dos veces. Después de su llegada, las ratas se alojan individualmente durante una semana en una

fase luz/oscuridad invertida (lo que significa que las luces están apagadas durante el día y encendidas durante la noche) durante dos semanas. Dado que las ratas son normalmente activas y toman la mayor parte de su ingesta de alimento diaria durante el periodo de oscuridad, se dosifican las ratas por la mañana inmediatamente antes de apagar las luces. Este ajuste da como resultado la variación mínima de los datos y la sensibilidad máxima del test. El experimento se conduce en las jaulas de alojamiento de las ratas y las ratas tienen acceso libre a alimento y agua durante todo el periodo de aclimatación y el periodo del experimento. Cada dosis de derivado se ensaya en un grupo de 5-8 ratas. En cada serie de ensayos se incluye un grupo de vehículo de 6-8 ratas. Las ratas se dosifican una vez según su peso corporal con una solución de 0,01-3 mg/kg administrada por vía intraperitoneal (ip), oral (po) o subcutánea (sc). Se registra el tiempo de dosificación para cada grupo. Después de la dosificación, las ratas se devuelven a sus jaulas de alojamiento, donde las mismas tienen acceso a alimento y agua. El consumo de alimento se registra individualmente de manera continua por registro en línea o manualmente cada hora durante 7 horas, y luego después de 24 horas y algunas veces 48 horas. Al final de la sesión experimental, los animales se sacrifican por eutanasia.

Los datos individuales se registran en hojas de Microsoft Excel. Los resultados atípicos se excluyen después de aplicar el test de evaluación estadística de Grubbs para valores atípicos, y el resultado se presenta gráficamente utilizando el programa GraphPad Prism.

ENSAYO (II) - Ensayos Funcionales

Ensayo (II) a -Ensayo de los receptores humanos de calcitonina y amilina

1. Resumen del ensayo de luciferasa

La activación de los receptores de calcitonina y amilina (coexpresión del receptor de calcitonina y las proteínas modificadoras de la actividad del receptor (RAMP)) conduce a concentraciones intracelulares incrementadas de cAMP. Como consecuencia, la transcripción es activada por promotores que contienen copias múltiples del elemento de respuesta a cAMP (CRE). Así, es posible medir la actividad de amilina por el uso de un gen informador de CRE-luciferasa introducido en células BHK que expresan también los receptores de calcitonina o amilina.

2. Construcción de una línea de células receptor de calcitonina (a) - y amilina 3(a)/CRE-luc.

Una línea de células BHK570 se transfectó establemente con el receptor de calcitonina humana y un gen informador de luciferasa sensible a CRE. La línea de células se transfectó adicionalmente con RAMP-3, utilizando métodos estándar. Esto convierte el receptor de calcitonina en un receptor de amilina 3(a). Metotrexato, neomicina, e higromicina son marcadores de selección para luciferasa, el receptor de calcitonina, y RAMP-3, respectivamente.

3. Ensayos de luciferasa

Para realizar los ensayos de actividad, se sembraron células BHK receptor de calcitonina (a)- o receptor de amilina 3(a)/CRE-luc en placas de cultivo blancas de 96 pocillos a una densidad de aproximadamente 20.000 células/pocillo. Las células se encontraban en 100 µl de medio de crecimiento (DMEM con 10% de FBS 1% Pen/Strep, piruvato Na 1 mM, metotrexato 250 mM, 500 µg/ml de neomicina, y 400 µg/ml de higromicina). Después de incubación durante una noche a 37°C y 5% CO₂, el medio de crecimiento se reemplazó por 50 µl/pocillo de medio de Ensayo (DMEM (sin rojo de fenol), Glutamax™, 10% FBS, y Hepes 10 mM, pH 7,4). Se añadieron ulteriormente 50 µl/pocillo de estándar o muestra en tampón de ensayo. Después de 3 horas de incubación a 37°C y 5% CO₂, el medio de ensayo con estándar o muestra se retiró y se reemplazó por 100 µl/pocillo de PBS. Se añadieron luego 100 µl/pocillo de LucLite™. Se sellaron las placas y se incubaron a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Finalmente, se midió la luminiscencia en un TopCounter (Packard) en modo SPC (recuento de fotones simples).

Ensayo (II)b - Ensayos de receptores de calcitonina de rata y amilina de rata

Resumen del ensayo cAMP

La activación de los receptores de calcitonina y amilina (coexpresión del receptor de calcitonina y las proteínas modificadoras de la actividad del receptor (RAMP)) conduce a concentraciones intracelulares incrementadas de cAMP. A fin de cuantificar los niveles de cAMP en células transfectadas transitoriamente, se utilizó el Adenylyl Cyclase Activation FlashPlate® Assay de Perkin Elmer. El principio básico del FlashPlate® Assay es una competición entre cAMP radiactivo y no radiactivo generado por las células para un número fijo de sitios de fijación.

Construcción de células receptor calcitonina(a) de rata - y amilina3(a) de rata.

Se transfectaron transitoriamente células BHK tk^{ts} 13 con receptor de calcitonina (a) o receptor de amilina 3(a) de rata (receptor de calcitonina(a) de rata+ RAMP3 de rata) utilizando FuGENE® 6 (Roche) de acuerdo con las recomendaciones de los fabricantes.

Ensayo cAMP

24 horas después de la transfección transitoria, las células (células receptor calcitonina (a) de rata - o amilina 3 a) de rata) se añadieron (100.000 células/pocillo) a las FlashPlates de 96 pocillos con muestras o estándar en tampón de estimulación FlashPlate con IBMX y se incubaron durante 30 minutos. Se creó una mezcla de detección conforme al protocolo de los fabricantes y se midió el centelleo después de 3 horas de incubación en TopCounter™ (Packard).

ENSAYO (III) - Ensayos de fibrilación de ThT para la evaluación de la estabilidad física de formulaciones de proteínas

La estabilidad física baja de un polipéptido puede conducir a formación de fibrillas amiloides, lo que se observa como estructuras macromoleculares tipo filamento bien ordenadas en la muestra que dan finalmente como resultado la formación de gel. Esto se ha medido tradicionalmente por inspección visual de la muestra. Sin embargo, esta clase de medida es muy subjetiva y dependiente del observador. Por tanto, la aplicación de una sonda indicadora de moléculas pequeñas es mucho más ventajosa. La tioflavina T (ThT) es una sonda de este tipo y tiene una huella de fluorescencia distintiva cuando se fija a las fibrillas [Naiki et al. (1989) Anal. Biochem. 177, 244-249; LeVine (1999) Methods. Enzymol. 09, 274-284].

La evolución temporal para la formación de fibrillas puede describirse por una curva sigmoidea con la expresión siguiente [Nielsen et al. (2001) Biochemistry 40, 6036-6046]:

$$F = f_i + m_i t + \frac{f_f + m_f t}{1 + e^{-[(t-t_0)/\tau]}} \quad \text{Eq. (1)}$$

Aquí, F es la fluorescencia de ThT en el tiempo t. La constante t_0 es el tiempo necesario para alcanzar el 50% de la fluorescencia máxima. Los dos parámetros importantes que describen la formación de fibrillas son el tiempo de retardo calculado por $t_0 - 2\tau$ y la constante de velocidad aparente $k_{app} = 1/\tau$.

La formación de un compuesto intermedio parcialmente plegado del polipéptido se sugiere como un mecanismo general de iniciación para la fibrilación. Un pequeño número de dichos compuestos intermedios forman núcleos para formar una plantilla sobre la cual pueden ensamblarse compuestos intermedios ulteriores y puede proceder la fibrilación. El tiempo de retardo corresponde al intervalo en el cual se acumula la masa crítica de núcleo y la constante de velocidad aparente es la velocidad con la cual se forma la fibrilla propiamente dicha.

Preparación de la muestra

Las muestras se prepararon recientemente antes de cada ensayo. Cada composición de muestra se describe en cada ejemplo. El pH de la muestra se ajustó al valor deseado utilizando cantidades apropiadas de NaOH y HClO₄ o HCl concentrados. Se añadió tioflavina T a las muestras a partir de una solución stock en agua a una concentración final de 1 µM.

Se pusieron partes alícuotas de muestra de 200 µl en una placa de microtitulación de 96 pocillos (Packard OptiPlate™-96, poliestireno blanco). Usualmente, se pusieron 4 u 8 réplicas de cada muestra (correspondientes a una sola condición de test) en una columna de pocillos. La placa se selló con Scotch Pad (Qiagen).

Incubación y medida de la fluorescencia

La incubación a temperatura dada, agitación mediante sacudidas y medida de la emisión de fluorescencia de ThT se realizaron en un lector de placas de fluorescencia Fluoroskan Ascent FL o lector de placas Varioskan (Thermo Labsystems). La temperatura se ajustó a 37°C. La agitación mediante sacudidas orbitales se ajustó a 960 rpm con una amplitud de 1 mm en todos los datos presentados. La medida de la fluorescencia se realizó utilizando excitación a través de un filtro de 444 nm y la medida de la emisión a través de un filtro e 485 nm.

Cada operación se inició por incubación de la placa a la temperatura de ensayo durante 10 minutos. La placa se midió cada 20 minutos durante un periodo de tiempo deseado. Entre cada medida, la placa se sacudió y se calentó como se describe.

Tratamiento de los datos

Los puntos de medida se salvaron en formato Microsoft Excel para procesamiento ulterior y el trazado y ajuste de curvas se realizó utilizando GraphPad Prism. La emisión de fondo de ThT en ausencia de fibrillas era despreciable. Los puntos de datos son típicamente una media de 4 u 8 muestras y se representan con las barras de error de la desviación estándar. Únicamente los datos obtenidos en el mismo experimento (es decir muestras en la misma placa) se presentan en la misma gráfica asegurando una medida relativa de la fibrilación entre los experimentos.

La serie de datos puede ajustarse a la ecuación (1). Sin embargo, dado que en este caso no siempre se alcanzan curvas totalmente sigmoideas durante el tiempo de medida, el grado de fibrilación se expresa como fluorescencia de ThT tabulada como la media de las muestras y se representa con la desviación estándar para diversos momentos.

Medida de las concentraciones inicial y final

La concentración de polipéptido en cada una de las formulaciones ensayadas se midió tanto antes de la aplicación en el ensayo de fibrilación de ThT ("inicial") como después de la culminación de la fibrilación de ThT ("después del ensayo ThT"). Las concentraciones se determinaron por métodos de HPLC inversa utilizando un estándar de pramlintida como referencia. Antes de la medida después de la culminación se recogieron 150 µl de cada una de las réplicas y se transfirieron a un tubo Eppendorf. Estos se centrifugaron a 30.000 G durante 40 minutos. Los sobrenadantes se filtraron a través de un filtro de 0,22 micrómetros antes de la aplicación en el sistema HPLC.

ENSAYO (IV) - Determinación de la solubilidad

El polipéptido se disolvió en agua a -500 nM/ml y se mezcló en proporción 1/1 con una serie de tampones (glicilglicina 100 mM de pH 3,0, glicilglicina 10mM de pH 4,0, glicilglicina 100 mM de pH 5,0, bistrispropano 100 mM de pH 6,0, bistrispropano 100 mM de pH 6,5, bistrispropano 100 mM de pH 7,0, bistrispropano 100 mM de pH 7,5, bistrispropano 100 mM de pH 8,0). Después de 18 horas a la temperatura ambiente, se centrifugaron las muestras y se determinó la concentración de polipéptido por UPLC.

ENSAYO (V) - Determinación de la fijación al receptor de amilina humana

El ensayo de fijación se realizó utilizando cuentas (RPNQ0001) del ensayo de proximidad de centelleo (SPA) de Perkin-Elmer y se utilizaron membranas celulares de las células Amylin 3(a)/CRE-luc (como se describe en el Ensayo (II)). Las membranas se prepararon de la manera siguiente: se lavaron las células con PBS y se incubaron con Versene durante aproximadamente 5 minutos antes de la recolección. Las células se lavaron abundantemente con PBS y la suspensión de células se centrifugó durante 5 minutos a 1000 rpm. Las células se homogeneizaron (Ultra-Turrax) en un tampón que contenía Na-HEPES 20 mM y EDTA 10 mM (pH 7,4) y se centrifugaron 20.000 rpm durante 15min. El pélet resultante se resuspendió, se homogeneizó y se centrifugó (20.000 rpm, 15min) en un tampón que contenía Na-HEPES 20 mM y EDTA 0,1 mM). El pélet resultante se resuspendió en tampón 2 y se midió la concentración de proteínas (Ensayo de proteínas BCA, Pierce). El homogeneizado se mantuvo frío durante todo el procedimiento. Las membranas se mantuvieron a -80°C hasta su utilización. El ensayo se realizó en una Optiplate de 384 pocillos (Perkin Elmer) en un volumen total de 40 µl. Las membranas se mezclaron con cuentas SPA. La concentración final de membranas era 35 ng/µL, y la de cuentas SPA era 0,05 mg/pocillo. Los compuestos de test se disolvieron en DMSO y se diluyeron ulteriormente en tampón de Ensayo (Hepes 50 mM, pH 7,4, CaCl₂ 1 mM MgCl₂ 5 mM, 0,1% OA y 0,02% Tween 20. Se disolvió Radioligando ⁵I-amilina de rata (NEX448 de Perkin-Elmer) en tampón de ensayo y se añadió a la Optiplate a una concentración final de 50pM/ pocillo (aproximadamente 20.000cpm/10 µl). La mezcla final se incubó con sacudidas a 400 rpm durante 120 minutos a 25°C antes de la centrifugación (1500 rpm, 10min). Las muestras se analizaron en TopCounter™ (Packard). El valor CI₅₀ se calculó utilizando (análisis de competición por fijación a un sólo sitio) GraphPad Prism5 como medida de la afinidad del receptor.

ENSAYO (VI) - Determinación de la fijación al receptor de amilina de rata

El ensayo se realizó como se ha descrito arriba (Ensayo (V) - Determinación de la fijación al receptor de amilina humana) con la excepción de que se utilizaron membranas preparadas a partir de células BHK tk'ts 13 que se transfectaron transitoriamente con el receptor de calcitonina de rata RAMP 3 a una ratio equimolar (1:2). Las células BHK tk'ts 13 se transfectaron transitoriamente con receptor de calcitonina de rata utilizando FuGENE® 6 (Roche), conforme a las recomendaciones del fabricante. Las células se cultivaron en DMEM con 10% FBS y 1% Pen/Strep. Aproximadamente 48 horas después de la transfección, se cosecharon las células y se prepararon las membranas.

ENSAYO (VII) - Determinación de la fijación al receptor de calcitonina humana

El ensayo de fijación se realizó utilizando cuentas (RPNQ0001) del ensayo de proximidad de centelleo (SPA) de Perkin-Elmer y membranas celulares preparadas a partir de una línea de células BHK tk'ts 13 que se transfectó establemente con el receptor de calcitonina humana y un gen informador de luciferasa sensible a CRE. Las membranas se prepararon de la manera siguiente: las células se lavaron con PBS y se incubaron con Versene durante aproximadamente 5 minutos antes de la recolección. Las células se lavaron abundantemente con PBS y la suspensión de células se centrifugó durante 5 minutos a 1000 rpm. Las células se homogeneizaron (Ultra-Turrax) en un tampón que contenía Na-HEPES 20 mM y EDTA 10 mM (pH 7, 4) y se centrifugaron a 20.000 rpm durante 15 minutos. El pélet resultante se resuspendió, se homogeneizó y se centrifugó (20.000 rpm, 15 minutos) en un tampón que contenía Na-Hepes 20 mM y EDTA 0,1 mM (pH 7, 4, tampón 2). El pélet resultante se resuspendió en tampón 2 y se midió la concentración de proteínas (Ensayo de proteínas BCA, Pierce). El homogeneizado se mantuvo frío durante todo el procedimiento. Las membranas se mantuvieron a -80°C hasta su utilización. El ensayo se realizó en

una Optiplate de 384 pocillos (Perkin Elmer) en un volumen total de 40 μ l. Las membranas se mezclaron con cuentas SPA. La concentración final de membranas era 35 nanogramos/ μ l y la concentración final de cuentas SPA era 0,05 mg/pocillo. Los compuestos de test se disolvieron en DMSO y se diluyeron ulteriormente en tampón de Ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,4, CaCl_2 1 mM, MgCl_2 5 mM, 0,1% OA y 0,02% Tween20) Se disolvió Radioligando ^{125}I -Calcitonina (NEX422 de Perkin-Elmer) en tampón de ensayo y se añadió a la Optiplate a una concentración final de 75 pM/pocillo (aprox. 30.000 cpm/10 μ l). La mezcla final se incubó durante 120 minutos con sacudidas a 400 rpm a 25°C antes de la centrifugación (1500 rpm, 10 min). Las muestras se analizaron en TopCounter™ (Packard). El valor CI50 se calculó utilizando (análisis de competición de fijación de un solo sitio) GraphPad Prism5 como medida de la afinidad del receptor.

ENSAYO (VIII) - Determinación de la fijación al receptor de calcitonina de rata

El ensayo se realizó como se ha descrito arriba (Ensayo (VII) - Determinación de la fijación al receptor de calcitonina humana) con la excepción de que se utilizaron membranas preparadas a partir de células BHK tk'ts 13 que se habían transfectado transitoriamente con el receptor de calcitonina de rata. Las células BHK tk'ts 13 se transfectaron transitoriamente con receptor de calcitonina de rata utilizando FuGENE® 6 (Roche), conforme a las recomendaciones del fabricante. Las células se cultivaron en DMEM con 10% FBS y 1% Pen/Strep. Aproximadamente 48 horas después de la transfección, las células se cosecharon y se prepararon las membranas.

ENSAYO (IX) - PK - Determinación de $T_{1/2}$ en el lechón

$T_{1/2}$ es la semivida terminal = $\ln 2 / \lambda_z$ de un compuesto en plasma. λ_z es la constante de velocidad de primer orden asociada con la porción terminal (logarítmica-lineal) de la curva concentración en plasma-tiempo y se estima por regresión lineal del tiempo frente al logaritmo de la concentración.

Los valores $T_{1/2}$ de los análogos de amilina de la invención se determinan por estudios farmacocinéticos en lechones macho Göttingen de Ellegaard Göttingen Minipigs ApS y se siguen los principios de cuidado de animales de laboratorio

Se dejó un periodo de aclimatación de aproximadamente 6-10 días antes de la entrada de los animales en el estudio. Al comienzo del periodo de aclimatación, los lechones tenían una edad de aproximadamente 5 a 12 meses y un peso comprendido en el intervalo de 7-35 kg. Se insertaron en los lechones dos catéteres venosos centrales, que se utilizaron para la toma de muestras de sangre.

Los estudios se realizaron en una sala de animales que estaba iluminada para dar un ciclo de aproximadamente 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. Los animales se alojaron individualmente.

Los animales tenían acceso libre a agua de bebida de calidad doméstica durante el estudio, pero se mantuvieron típicamente en ayunas durante toda la noche antes de la dosificación hasta aproximadamente 6-12 horas después de la dosificación. Los animales se pesaron a su llegada y a lo largo de los días de dosificación.

En los presentes estudios, las sustancias de test se administraron subcutáneamente a una dosis aproximado de 2 nM/kg. Los animales recibieron una sola inyección subcutánea. La inyección subcutánea se aplicó en el lado derecho del cuello, a aproximadamente 5-7 centímetros de la oreja y 7-9 centímetros de la parte media del cuello. Las inyecciones se administraron con un retén en la aguja, dejando que se introdujeran aproximadamente 0,5 centímetros de la aguja. Cada sustancia de test se administró típicamente a 3, pero en algunos casos a 2 ó 4 animales.

Se obtuvo un perfil completo de concentración en plasma-tiempo de cada animal, empleando 12-16 puntos de muestreo. En un ejemplo, se recogieron muestras de sangre conforme al protocolo siguiente: después de administración subcutánea:

Predosificación (0), 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 168 y 240 horas después de la inyección.

En algunos casos, se tomaron también muestras adicionales de sangre hasta 288 horas después de la inyección.

En cada tiempo de muestreo, se extrajeron de cada animal 0, 5 a 2 ml de sangre. Las muestras de sangre se tomaron por la vía del catéter venoso central.

Las muestras de sangre se recogieron en tubos de ensayo de EDTA (a saber, microtubos Sarstedt de 1,3 ml K3E). Las muestras de sangre se mantuvieron en hielo durante un máximo de 20 minutos antes de la centrifugación. Se separó el plasma utilizando centrifugación (a saber, a 4°C, 10 min., 1500G) y se transfirió inmediatamente a tubos Micronic. Se transfirieron aproximadamente 200 μ l de plasma a cada tubo Micronic. El plasma se guardó a -20°C hasta su ensayo. Las muestras de plasma se ensayaron respecto al contenido de amilina utilizando un ensayo ELISA.

Los perfiles concentración en plasma-tiempo se analizaron por un análisis farmacocinético no compartimental (NCA) utilizando WinNonlin Professional 5.0 (Pharsight Inc., Mountain View, CA, USA). El NCA se realizó utilizando los perfiles individuales concentración en plasma-tiempo de cada animal. $T_{1/2}$ es la semivida terminal = $\ln 2 / \lambda_z$ y se determinó a partir de λ_z , la constante de velocidad de primer orden asociada con la porción terminal (logarítmica-lineal) de la curva, estimada por regresión lineal del tiempo frente a logaritmo de la concentración.

Ensayo ELISA del plasma para la cuantificación de amilina

El ELISA de amilina humana es un inmunoensayo sándwich basado en anticuerpos monoclonales para determinación de los niveles de amilina en plasma humana. El anticuerpo de captura reconoce amilina humana, ácido amilínico (amilina desamidada), un fragmento 1-20 de amilina, pero no la amilina reducida. El anticuerpo de detección se fija a la amilina humana reducida o no reducida, pero no al ácido amilínico, y se compleja con estreptavidina-fosfatasa alcalina. El sustrato, 4-metilumbeliferil-fosfato, se aplica al sándwich completo y la señal fluorescente, monitorizada a 355 nm /460 nm, es proporcional a la cantidad de amilina presente en la muestra.

Método MS para la cuantificación de amilina

Se diluyen 40 µl de plasma con 120 µl de EOH al 66, 67% + 1% HCOOH. se centrifuga durante 20 minutos 13.000 rpm, 4°C. El sobrenadante se analiza por un método LC-MS en un Sciex API 3000 y se cuantifica con un estándar preparado en plasma.

ENSAYO (X) - PK - Determinación de $T_{1/2}$ en la rata

$T_{1/2}$ es la semivida terminal = $\ln 2 / \lambda_z$ de un compuesto en plasma. λ_z es la constante de velocidad de primer orden asociada con la porción terminal (logarítmica-lineal) de la curva concentración en plasma-tiempo y se estima por regresión lineal del tiempo frente al logaritmo de la concentración.

Los valores $T_{1/2}$ de los análogos de amilina de la invención se determinan por estudios farmacocinéticos en ratas macho Sprague-Dawley, de Taconic Europe y se siguen los principios de cuidado de animales de laboratorio.

Se dejó un periodo de aclimatación de aproximadamente 7 días antes de la entrada de los animales en el estudio. Al comienzo del periodo de aclimatación, las ratas tenían un peso comprendido en el intervalo de 300-400 g. Se insertaron en las ratas catéteres permanentes en la arteria carótida, que se utilizaron para la toma de muestras de sangre.

Los estudios se realizaron en una sala de animales que estaba iluminada para dar un ciclo de aproximadamente 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. Los animales se alojaron individualmente debido a los catéteres y tenían acceso libre a comida y agua a discreción. Los animales se pesaron a lo largo de los días de dosificación.

En los presentes estudios, las sustancias de test se administraron subcutáneamente a una dosis aproximada de 20 nM/kg. Los animales recibieron una sola inyección subcutánea en el cuello utilizando una aguja 25G con jeringuilla. Cada sustancia de test se administró típicamente a 3, pero en algunos casos a 2 ó 4 animales.

Se obtuvo un perfil completo de concentración en plasma-tiempo de cada animal, empleando 8-10 puntos de muestreo. En el ejemplo, se recogieron muestras de sangre conforme al protocolo siguiente: Después de administración subcutánea:

Predosificación (0), 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 12, 24, 48 y 72 horas después de la inyección.

En cada tiempo de muestreo, se extrajeron 0,08 a 0,1 ml de sangre de cada animal. Las muestras de sangre se tomaron por la vía del catéter.

Las muestras de sangre se recogieron en tubos de ensayo de EDTA. Las muestras de sangre se mantuvieron en hielo durante un máximo de 20 minutos antes de la centrifugación. Se separó el plasma utilizando centrifugación (a saber, a 4°C, 10 min., 1500G) y se transfirió inmediatamente a tubos Micronic o placas PCR. Se transfirieron aproximadamente 40 µl de plasma y se guardaron a -20°C hasta su ensayo. Las muestras de plasma se ensayaron respecto al contenido de amilina utilizando un ensayo ELISA.

Los perfiles concentración en plasma-tiempo se analizaron por un análisis farmacocinético no compartimental (NCA) utilizando WinNonlin Professional 5.0 (Pharsight Inc., Mountain View, CA, USA). El NCA se realizó utilizando los perfiles individuales concentración en plasma-tiempo de cada animal. $T_{1/2}$ es la semivida terminal = $\ln 2 / \lambda_z$ y se determinó a partir de λ_z , la constante de velocidad de primer orden asociada con la porción terminal (logarítmica-lineal) de la curva, estimada por regresión lineal del tiempo frente al logaritmo de la concentración.

PREPARACIONES

Las secuencias de polipéptido se prepararon conforme a la síntesis de polipéptidos mencionada a continuación, y los compuestos que se presentan en las Tablas (por ejemplo, Tabla 10) se prepararon conforme a la síntesis mencionada a continuación.

Un método de síntesis de polipéptidos fue por química de Fmoc en un sintetizador de polipéptidos Liberty basado en microondas (CEM Corp., North Carolina). La resina era Tentagel S RAM con una carga de aproximadamente 0,25 mmol/g o PAL-ChemMatrix con una carga de aproximadamente 0,43 mmol/g. La química de acoplamiento era DIC/HOAt en NMP utilizando soluciones de aminoácidos de 0,3 M en NMP y un exceso molar de 6-8 veces. Las condiciones de acoplamiento eran 5 minutos a hasta 70°C. La desprotección se realizó con 5% de piperidina en NMP a hasta 70°C. Los aminoácidos protegidos utilizados eran aminoácidos Fmoc estándar suministrados por v.g. Anaspec o Novabiochem disueltos a 0,3 M en NMP que contenía HOAt 0,3 M.

Otro método de síntesis de polipéptidos fue por química de Fmoc en un sintetizador de polipéptidos Prelude (Protein Technologies, Arizona). La resina era Tentagel S RAM con una carga de aproximadamente 0,25 mmol/g o PAL-ChemMatrix con una carga de aproximadamente 0,43 mmol/g. La química de acoplamiento era DIC/HOAt en NMP utilizando soluciones de aminoácidos de 0,3 M en NMP y un exceso molar de 6-8 veces. Las condiciones de acoplamiento eran acoplamientos simples o dobles durante 1 ó 2 horas a la temperatura ambiente. La desprotección se realizó con piperidina al 20% en NMP. Los aminoácidos protegidos utilizados fueron aminoácidos Fmoc estándar (suministrados por ejemplo por Anaspec o Novabiochem) disueltos a 0,3 M en NMP que contenía HOAt 0,3 M.

Otro método de síntesis de polipéptidos fue en un sintetizador de polipéptidos Applied Biosystems 433 en escala de 0,25 mmol o 1,0 mmol utilizando los protocolos FastMoc UV suministrados por el fabricante, que emplean acoplamientos mediados por HBTU o HATU en NMP y monitorización UV de la desprotección del grupo protector Fmoc. La resina de partida utilizada para la síntesis de las amidas de polipéptido era resina de amida de Rink. Los derivados de aminoácido protegidos utilizados eran aminoácidos Fmoc estándar (suministrados v.g. por Anaspec, o Novabiochem) suministrados en cartuchos previamente pesados adecuados para el sintetizador ABI433A.

Cuando se deseaba una modificación química de una cadena lateral lisina, la lisina se incorporó como Lys(Mtt) y el aminoácido N-terminal se incorporó en la secuencia como un Boc-aminoácido o, si el aminoácido N-terminal se incorporó como un Fmoc-aminoácido, el grupo Fmoc se eliminó y el terminal N se protegió por tratamiento con 6 equivalentes de Boc-carbonato y 6 equivalentes de DIPEA en NMP durante 30 minutos. La resina se lavó con NMP y DCM y el grupo Mtt se eliminó por suspensión de la resina en hexafluoroisopropanol puro durante 20 minutos, seguido por lavado con DCM y NMP. La modificación química de la lisina se realizó por adición de uno o más de los bloques de construcción listados a continuación por los mismos métodos empleados para la síntesis de polipéptidos, es decir por uno o más pasos automáticos en el Liberty o el ABI 433 o por uno o más pasos de acoplamiento manual a la temperatura ambiente. Después de la síntesis, la resina se lavó con DCM y se secó, y el polipéptido se escindió de la resina por tratamiento durante 2 horas con TFA/TIPS/ agua (92,5/5/2,5 ó 95/2,5/2,5) seguido por precipitación con 4 volúmenes de dietil-éter, lavado ulterior con dietil-éter y secado. Si el polipéptido contenía cisteínas protegidas con grupos Acm, el polipéptido se redisolvió en agua 2-5 mg/ml, se ajustó el pH a un valor menor a 4, y se formó el puente disulfuro por tratamiento con 4 equivalentes de yodo (2% peso/volumen en metanol) durante 15 minutos. Alternativamente, el puente disulfuro se formó en la resina utilizando Trt como el grupo protector para la cisteína y tratamiento con 10 equivalentes de yodo en NMP durante 1 hora. En este caso, el polipéptido bruto se purificó inmediatamente después de escisión y precipitación con dietil-éter.

Purificación: El polipéptido bruto se purificó por HPLC semipreparativa en una columna de 20 milímetros por 250 milímetros rellena con sílice C-18 de 5µ o 7µ. Se bombearon soluciones del polipéptido en la columna HPLC y los polipéptidos precipitados se disolvieron en 5 ml de ácido acético al 50% en agua y se diluyeron hasta 20 ml con agua después de lo cual se inyectaron en la columna que se eluyó luego con un gradiente de 40-60 % CH₃CN en TFA al 0,1% a razón de 10 ml/min durante 50 min a 40°C. Se recogieron las fracciones que contenían el polipéptido. El polipéptido purificado se liofilizó después de dilución del eluato con agua.

Para el análisis de las fracciones de HPLC y el producto final, el análisis RP-HPLC se realizó utilizando detección UV a 214 nm y, por ejemplo, una columna de sílice C-18 de 5µ Vidac 218TP54 de 4,6 mm x 250mm (The Separations Group, Hesperia, USA) que se eluyó a v.g. 1 ml/min a 42°C. En la mayoría de los casos se utilizó una de cuatro condiciones de elución diferentes:

A1: Equilibración de la columna con un tampón constituido por (NH₄)₂SO₄ 0,1M, que se ajustó a pH 2,5 con H₂SO₄ concentrado y elución por un gradiente de CH₃CN 0% a 60% en el mismo tampón durante 50 minutos.

B1: Equilibración de la columna con TFA al 0,1% / H₂O y elución por un gradiente de 0% CH₃CN / 0,1% TFA/H₂O hasta 60% CH₃CN / 0,1% TFA / H₂O durante 50 min.

B6: Equilibración de la columna con 0,1% TFA / H₂O y elución por un gradiente de 0% CH₃CN / 0,1% TFA /

H₂O hasta 90% CH₃CN / 0,1% TFA / H₂O durante 50 min.

Alternativamente, el análisis RP-HPLC se realizó utilizando detección UV a 214 nm y una columna de sílice C-18 de 3,5µ Symmetry 300, de 3,6mm x 150mm (Waters), que se eluyó a 1 ml/min a 42°C.

- 5 TFA B4: Equilibración de la columna con 0,05% TFA / H₂O y elución por un gradiente de 5% CH₃CN / 0,05%
/ H₂O hasta 95% CH₃CN / 0,05% TFA / H₂O durante 15 min.

La identidad del polipéptido se confirmó por MALDI-MS en un Bruker Microflex.

- 10 Los polipéptidos preparados se muestran en la Tabla 10 (presentada anteriormente):

Observaciones

- 15 Todos los títulos y subtítulos se utilizan en esta memoria únicamente por conveniencia y no deben interpretarse como limitantes de la invención en modo alguno.
- 20 El uso de cualquiera y la totalidad de los ejemplos, o expresión lingüística ilustrativa (v.g., "tal(es) como") proporcionados en esta memoria, tiene únicamente por objeto ilustrar mejor la invención y no establece limitación alguna en cuanto al alcance de la invención a no ser que se reivindique otra cosa. Ninguna expresión lingüística en la memoria descriptiva debería interpretarse como indicativa de que cualquier elemento no reivindicado sea esencial para la práctica la invención.
- 25 La cita e incorporación de documentos de patente en esta memoria se hace únicamente por conveniencia y no refleja opinión alguna en cuanto a validez, patentabilidad, y/o aplicabilidad de tales documentos de patente.
- 30 Esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia objeto citada en las reivindicaciones que se adjuntan como apéndice en esta memoria, según lo permita la ley aplicable.

LISTADO DE SCEUENCIAS

- 35 **SEQ ID No: 1**
- Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser-Asn-
Asn-Phe-Gly-Ala-Ile-Leu-Ser-Ser-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyr
- 40 **SEQ ID No: 2**
- Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser-Asn-
Asn-Phe-Gly-Pro-Ile-Leu-Pro-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyr
- SEQ ID No: 3**
- Xaa₁-Cys- Xaa₃-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Xaa₁₄-Phe-Leu- Xaa₁₇-Xaa₁₈-Ser-
45 Ser- Xaa₂₁- Xaa₂₂- Phe- Gly- Pro- Xaa₂₆-Leu-Pro-Pro-Thr- Xaa₃₁-Val-Gly-Ser- Xaa₃₅-Thr-Pro

LISTADO DE SCEUENCIAS

- 50 <110> Novo Nordisk A/S
<120> Derivados de amilina
<130> 8538
<140> XXXXXX
< 141> 2012-04-06
- 55 <160> 3
- <170> PatentIn version 3.5
- 60 <210> 1
< 211> 37

ES 2 664 509 T3

< 212> PRT
< 213> humana

<400> 1
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 2
< 211> 37
< 212> PRT
< 213> ARTIFICIAL

<220>
< 223> péptido

<400> 2

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 3
< 211> 37
< 212> PRT
< 213> ARTIFICIAL

<220>
< 223> péptido

<220>
< 221> Característica mixta
< 222> (1)..(1)
< 223> Xaa1 está delecionado o se selecciona independientemente de Ala, Cys, Glu, Gly, His, Arg, Ser y Lys;

<220>
< 221> Característica Mixta
< 222> (3)..(3)
< 223> Xaa3 se selecciona independientemente de Gly, His, Arg, Ser y Asn;

<220>
< 221> Característica Mixta
< 222> (17)..(17)
< 223> Xaa17 se selecciona independientemente de His, Arg, Lys y Val;

<220>
< 221> Característica Mixta
< 222> (18)..(18)
< 223> Xaa18 se selecciona independientemente de Arg, Lys y His;

5 <220>
 < 221> Característica Mixta
 < 222> (21).. (21)
 < 223> Xaa21 se selecciona independientemente de Ala, Lys, Gln, Ser y Asn;

 10 <220>
 < 221> Característica Mixta
 < 222> (22)..(22)
 < 223> Xaa22 se selecciona independientemente de Glu, Gln, Ser, Thr y Asn;

 15 <220>
 < 221> Característica Mixta
 < 222> (26)..(26)
 < 223> Xaa26 se selecciona independientemente de Pro, Arg y Ile;

 20 <220>
 < 221> Característica Mixta
 < 222> (31)..(31)
 < 223> Xaa31 se selecciona independientemente de Ser, Glu, Asp y Asn;

 25 <220>
 < 221> Característica Mixta
 < 222> (35)..(35)
 < 223> Xaa35 se selecciona independientemente de His, Arg, Lys, Asp y Glu;

 30 <220>
 < 221> Característica Mixta
 < 222> (37)..(37)
 < 223> Xaa37 se selecciona independientemente de Pro y Tyr;

 <400> 3

 Xaa Cys Xaa Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Glu Phe Leu
 1 5 10 15

 Xaa Xaa Ser Ser Xaa Xaa Phe Gly Pro Xaa Leu Pro Pro Thr Xaa Val
 20 25 30

 Gly Ser Xaa Thr Xaa
 35

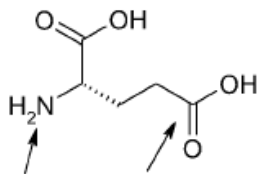
REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID No: 2 en donde dicho análogo se selecciona del grupo constituido por [Glu14,His17,Pro37]-pramlintida, [Glu14,His17,His35]-pramlintida, Glu-[Glu14,His17,His35]-pramlintida y [Glu14,Arg17,His35]-pramlintida; en donde la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo corresponde a la secuencia de numeración de los aminoácidos de SEQ ID No: 2 y en donde dicho polipéptido comprende un sustituyente N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxynonadecanoilamino)butirilo].
2. El polipéptido de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un grupo sustituyente seleccionado del grupo constituido por C20diácido, C20diácido-γGlu, C20diácido-γGlu-γGlu, C20diácido-γGlu-γGlu- γGlu, C20diácido-OEG, C20diácido-γGlu-OEG, C20diácido-γGlu-OEG- OEG, C18diácido-γGlu, C16diácido-γGlu, y C14diácido-γGlu unido a al menos uno de sus residuos de aminoácido.
3. El polipéptido conforme a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el sustituyente está unido al grupo alfa-amino del residuo de aminoácido N-terminal o a un residuo Lys.
4. El polipéptido conforme a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el polipéptido se selecciona del grupo constituido por
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Pro37]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,His35]-pramlintida,
y
N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida.
5. El polipéptido conforme a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polipéptido es N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,Pro37]-pramlintida.
6. El polipéptido conforme a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polipéptido es N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,His17,His35]-pramlintida.
7. El polipéptido conforme a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polipéptido es N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-Glu-[Glu14,His17,His35]-pramlintida.
8. El polipéptido conforme a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polipéptido es N-alfa-[(S)-4-Carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butiril]-[Glu14,Arg17,His35]-pramlintida.
9. Un polipéptido conforme a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso como medicamento.
10. Un polipéptido conforme a las reivindicaciones 1-8 para uso en el tratamiento o la prevención de hiperglucemia, diabetes tipo 2, tolerancia deteriorada a la glucosa, diabetes tipo 1, obesidad, hipertensión, síndrome X, dislipidemia, trastornos cognitivos, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria y otros trastornos cardiovasculares, ictus, síndrome inflamatorio intestinal, dispepsia y úlceras gástricas y/o para uso en la disminución de la ingesta de alimento, disminución de la apoptosis de las células β, aumento de la función de las células β y la masa de células β, y/o para restablecimiento de la sensibilidad de la glucosa a las células β, hipercalcemia, osteoporosis y ostitis deformans.
11. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido conforme a las reivindicaciones 1-8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
12. Un proceso para preparación de una composición farmacéutica conforme a la reivindicación 11, que comprende mezclar un polipéptido conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Figura 1



Figura 2



Los grupos α -nitrógeno y γ -carboxi forman los enlaces amida a los dos residuos vecinos

Figura 3

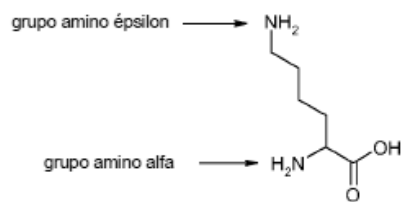


Figura 4

